UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie
Département de Pharmacie

CONTRIBUTION A L'EVALUATION DELA PRESCRIPTION ET DE L'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES DANS LA COMMUNE DE SAINT-LOUIS

THESE pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE (diplôme d'Etat), présentée et soutenue publiquement par

SY Boubacar

Sous la Direction de M. M. Amadou Moctar DIEYE, Maître-Assistant
le 22 Juillet 2002
N° 47

Devant le Jury composé de : *Président* : M. José-Marie AFOUTOU, Professeur *Membres* : M. Babacar FAYE, Professeur Mme Mbayang NDIAYE NIANG, Professeur M. Mamadou BADIANE, Maître de Conférences Agrégé

Table des matières

. . 1

REMERCIEMENTS . 3

Epigraphe . 5

INTRODUCTION . 7

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE . 9

I – DEFINITION . . 9

II - HISTORIQUE . . 10

III – CLASSIFICATION DES BENZODIAZEPINES D'APRES LEUR STRUCTURE CHIMIQUE . 11

III.1. – STRUCTURE GENERALE (*FIGURE 1, PAGE 7*) . 11

III.2. – FAMILLE DES 1,4 BENZODIAZEPINES (N EN 1 ET 4) . 12

III.3. – FAMILLE DES 1,5 BENZODIAZEPINES (N EN 1 ET 5) . 12

III.4. – FAMILLE DES 2,3 BENZODIAZEPINES . 12

III.5. – FAMILLE DES TRIAZOLO-BENZODIAZEPINES . . 12

III.6. – FAMILLE DES DIAZOLO-BENZODIAZEPINES . . 13

III.7. – FAMILLE DES 1,3 BENZOXAZINES . 13

III.8. – FAMILLE DES THIENODIAZEPINES (N EN 1 ET 4) . . 13

IV – RELATION STRUCTURE - ACTIVITE . 13

V – PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES BZD . 14

V.1. – ACTION ANXIOLYTIQUE . . 14

V.2. – ACTION ANTICONVULSIVANTE . . 15

V.3. – ACTION HYPNO-SEDATIVE . 15

V.4. – ACTION MYORELAXANTE . 17

VI – MECANISME D'ACTION DES BZD . 17

VI.1. – SYSTEME GABA . . 17

VI.2. – RECEPTEURS DES BENZODIAZEPINES . 18

VI.3. – POTENTIALISATION DE L'ACTION DU GABA PAR LES BZD . 19

VI.4. – PROBLEME DE L'EXISTENCE DE LIGANDS ENDOGENES . . 19

VI.5. – ACTION DES BZD SUR LES MONOAMINES CEREBRALES . 20

VI.6. – BENZODIAZEPINES ET ADENOSINE . 20

VI.7. – BENZODIAZEPINES ET ACETYLCHOLINE . . 20

VII – PHARMACOCINETIQUE DES BZD . . 20

VII.1. – ABSORPTION . . 21

VII.2. – DISTRIBUTION . . 21

VII.3. – METABOLISME . 21

VII.4. – ELIMINATION . 23

VIII – INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES BZD . . 23

IX – CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES . 24

IX.1. – EFFETS SECONDAIRES DES BENZODIAZEPINES . 24

IX.2. – CONTRE-INDICATIONS DES BENZODIAZEPINES . . 25

X – POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION . 26

XI - PRECAUTIONS D'EMPLOI DES BZD . 26

XII – PRESCRIPTION DES BENZODIAZEPINES . 27

XII.1. – REGLES DE LA PRESCRIPTION MEDICALE . . 27

XII.2. – DELIVRANCE DU MEDICAMENT . 29

DEUXIEME PARTIE. CONTRIBUTION A L'EVALUATION DE LA PRESCRIPTION ET DE L'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES DANS LA COMMUNE DE SAINT-LOUIS . ENQUETE AUPRES DES PATIENTS . . 31

I – MATERIEL ET METHODES . 32

I.1. – CADRE D'ETUDE . . 32

I.2. – METHODE D'ETUDE . . 33

II - RESULTATS . 34

II.1. – DONNEES SUR LA POPULATION D'ETUDE . 34

II.2. – DIFFERENTS TYPES DE PRESCRIPTEURS . 35

II.3 – DUREE DE LA CONSOMMATION . . 35

II.4 – ACCESSIBILITE FINANCIERE DES BZD . 35

II.5 – ACCESSIBILITE GEOGRAPHIQUE DES OFFICINES DE PHARMACIE . 36

II.6 – DEGRE DE SATISFACTION . 37

II.7 – REGULARITE DE LA CONSOMMATION DES BZD . 37

II.8 – REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOMENT DES PRISES DES BENZODIAZEPINES INDIQUE SUR L'ORDONNANCE . . 37

II.9 – ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE AVEC LES BZD . 37

II.10 – MOTIFS DE LA PRESCRIPTION . . 38

II.11 – EFFETS SECONDAIRES . . 38

II.12 – DIFFERENTS PRODUITS PRESCRITS . 39

III – DISCUSSION . . 39

CONCLUSION GENERALE . 47

BIBLIOGRAPHIE . . 51

ANNEXES . 57

DEDICACE

JE DEDIE

CE

TRAVAIL.....

A la mémoire de mes Grands-Parents,

Qu'ALLAH vous accueille dans son Paradis.

A mon Père « In memoriam » ;

A ma Chère Mère,

Nous ne pourrons jamais te rendre ce que tu as fait pour nous.

Tu t'es donnée tant de mal pour nous offrir la meilleure éducation possible.

Je ferai de mon mieux pour ne pas trahir l'espoir que tu as placé en nous.

Ama Grand-Mère Thimbane FAYE,,

Adorable grand-mère, en témoignage de mon amour infini, je t'offre ce travail qui ne suffit certes pas à apaiser les douleurs qui minent tes jours et peuplent tes nuits sans sommeil.

Mon admiration et mon respect pour toi ont beau être grands, ils ne pourront

Que Dieu prolonge tes jours dans la Paix, la Joie et la Santé.

Ama Grand-Mère Aïda NDIAYE,,

Ni les mots, ni les paroles ne sauront exprimer suffisamment ma gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi.

Je te remercie du fond du cœur.

A mes Oncles : Mamadou, Sidy, Badara DIOP, Amadou Ndaw SAMB, Cheikh DONDE, Gaspard TENDENG ,

Vos conseils et vos prières ne m'ont jamais fait défaut.

J'espère que ce travail sera pour vous un motif de satisfaction.

A mes Tantes : Fatou , Coumba, Néné, Ndéye Métha, Bougouma, Aïssatou, Fatou FALL,

Je vous remercie du fond du cœur et vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude.

Ala Famille MBOUP - 206 HLM BONGRE - KAOLACK,

Vous m'avez entouré comme votre propre fils.

Vous vous êtes préoccupée de mes études.

Soyez assurée de mon indéfectible attachement.

A mes Frères : Gorgui, Ibrahima, Sidy, Papa Soulèye, Mamadou, Abdoul Aziz, Pape Samb, Mamour, Lamine, Mody, Matar ;

A mes Sœurs : Ndèye, Astou, Adam, Daba, Coumba, Aïda, Fatou Mbaye, Yacine, Fatou Samb, Yandé, Mame Fatou ;

A mes Cousins : Badara, Souleymane, Farba, Mamadou, Cheikh Oumar ;

A mes Cousines : Diatou, Coumba, Awa, Mah, Rama, Fatou, Khady ;

A Raky DIOUF ;

A mes Ami(e)s : Pape Malick, Moussa Ndiaye, Nguirane, Mathias, Sékou, Alioune Diallo, Mignane Sarr, Nafi Fall, Magatte Thiam, Coumba Ndoye, Elimane Sall (Socrate) ;

A la Première Promotion de Pharmacie du 3ème Millénaire,

particulièrement à : El Hadji Diouf, Sadio Sagna, Ndèye Mariama Guèye, Ndèye Penda Ndiaye, Papa Cheikh Ndiaye ;

A tout le Personnel de la Pharmacie Mame Madia de Saint-Louis et de la Pharmacie de Ndoffane ;

A la Famille MASSALY à Thiaroye Gare.

REMERCIEMENTS

Au Dr Ahmadou DIA et Famille,

Vos conseils fraternels et professionnels nous ont été très bénéfiques durant notre cursus universitaire.

J'espère que vous n'êtes pas déçu.

Merci pour tout.

Au Dr El Hadji Abdoulaye DIENG,

Je vous témoigne toute ma reconnaissance et ma profonde affection à votre égard.

A tous les Pharmaciens d'Officine de Saint-Louis et leur Personnel ;

A Mor SEYE,

Pour sa participation à l'enquête.

A Bara LOUM, Service Documentation de la Bibliothèque Universitaire,

Pour son soutien.

A Rose Diène CAMARA,

Pour sa disponibilité, sa courtoisie et son professionnalisme dans la rédaction de cette thèse.

MERCI pour tout !

A

NOS MAITRES

ET JUGES

A Notre Maître et Président de Jury,

Le Professeur José Marie AFOUTOU,

Nous ne pouvons qu'être comblé de vous voir présider notre jury de thèse.

Votre personnalité et votre culture scientifique forcent l'admiration de tous les étudiants.

Nous vous prions, Cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

A Notre Maître et Juge,

Le Professeur Babacar FAYE

Vous avez spontanément, et avec beaucoup de courtoisie, accepté de siéger parmi le jury de cette thèse.

Votre générosité dans le partage du savoir et votre grande modestie nous

ont toujours fascinées.
Trouvez ici, Cher Maître, l'expression de notre profonde reconnaissance ainsi que de notre plus grande admiration.
A Notre Maître et Juge,
Le Professeur Mbayang Ndiaye NIANG
La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail nous réjouit.
Plus qu'un honneur, c'est une joie pour nous de vous compter parmi nos juges et de pouvoir profiter de vos compétences.
Votre courtoisie, votre modestie et votre sens des responsabilités forcent l'admiration.
Nous vous prions d'accepter, Madame, nos vifs remerciements et notre profonde gratitude.
A Notre Maître et Juge,
Le Professeur Mamadou BADIANE
Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté spontanément de siéger dans notre jury de thèse.
La clarté et la pertinence de votre enseignement font de vous, un homme estimé par toute une génération d'étudiants.
Vous avez été pour nous, un modèle par votre conscience, votre expérience et votre souci permanent d'aider les étudiants.
Vos qualités intellectuelles et humaines, alliées à une grande modestie, vous amènent à donner le meilleur de vous-même.
Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance.
A Notre Maître et Directeur de Thèse,
Docteur Amadou Moctar DIEYE
Nous avons bénéficié d'un encadrement sans faille et d'une disponibilité constante dans l'élaboration de ce travail.
Les mots les plus forts nous manquent pour vous exprimer notre gratitude.
Votre amour du travail bien fait et votre modestie n'ont d'égal que votre mérite et sont pour nous un exemple à suivre.
Nous vous souhaitons beaucoup de réussite sur le plan professionnel et beaucoup de bonheur familial.

Epigraphe

Au nom de Dieu, le Miséricordieux et de son Prophète Mohamed (P.S.L.),

INTRODUCTION

La première application des benzodiazépines (BZD) remonte chez l'homme en 1960 avec le chlordiazépoxide (LIBRIUM®). Rapidement, il est suivi d'une substance encore plus puissante, actuellement chef de file de cette famille : le diazépam (VALIUM®).

Depuis lors, la liste ne fait que s'allonger car les découvertes pharmacocinétiques d'une part, l'existence de récepteurs spécifiques d'autre part, ont favorisé l'avènement de nouvelles générations. Il faut d'ailleurs indiquer que toutes ces découvertes peuvent être liées à une certaine demande de plus en plus importante dans ce domaine : en effet, l'évolution du monde contemporain a par ailleurs comme rançon de perturber le mode de vie de l'homme.

Les benzodiazépines sont aujourd'hui, de par la polyvalence de leurs effets pharmacologiques, largement utilisées tant en médecine générale qu'en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence **(2).**

Leur succès s'explique par leur simplicité d'emploi, leur efficacité, le faible risque létal en cas d'abus.

Cette large utilisation entraîne malheureusement une pharmacodépendance qui est préjudiciable à la santé de notre population. Cependant, peu de travaux ont été faits dans notre pays pour étudier la prescription et l'usage des BZD.

Nous avons ainsi entrepris ce travail sur la prescription et l'utilisation des BZD dans la commune de Saint-Louis dans le but de faire l'état des lieux et de proposer éventuellement des recommandations pour une utilisation rationnelle de ces

médicaments. Mais avant de parler de notre travail personnel qui consiste en une enquête auprès des malades recevant des BZD, nous ferons un rappel bibliographique sur ces médicaments.

PREMIERE PARTIE .ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Les benzodiazépines forment une famille homogène du fait de leur étroite parenté structurale qui pourrait expliquer leurs propriétés thérapeutiques communes. Il est important de définir ces produits avant de retracer leur histoire, puis de faire une classification selon leur structure chimique, l'étude de la relation structure-activité et de terminer par leur étude pharmacologique.

I – DEFINITION

Les benzodiazépines qui ont vu le jour en 1957, appartiennent à la classe des tranquillisants ou anxiolytiques. Ce sont les psychotropes les plus récents et les plus prescrits. On ne peut définir les benzodiazépines que par élimination : ce sont des agents psycholeptiques qui ne sont ni des neuroleptiques, ni des hypnotiques ayant une action directe sur le sommeil. Leurs effets sont essentiellement symptomatiques : anxiolytiques et benzodiazépines sont quasiment devenus synonymes **[16]**.

II - HISTORIQUE

Selon DEHEN et DORDAIN **[12]**, l'honneur de la découverte des benzodiazépines, dans les années 50, appartient à Léo H. STERNBACH, alors directeur du laboratoire de Chimie Thérapeutique dans le département de Recherche Chimique d'Hoffmann-La-Roche, à Nutley, dans le New-Jersey**.** Mais cette histoire avait commencé en Pologne, au cours des années 30, alors que STERNBACH était assistant à l'Université de Cracovie. Impliqué dans des travaux sur la synthèse des benzophénones, le jeune chimiste avait préparé des heptoxdiazines.

Lorsque le succès du Méprobamate et des Neuroleptiques stimula les recherches dans le domaine des psychotropes, STERNBACH proposa de revenir aux heptoxdiazines, thème qui n'avait pas été renouvelé depuis 1930. D'ailleurs, les éventuelles propriétés pharmacodynamiques de tels composés n'avaient jamais été envisagées. Une première constatation s'imposa : le procédé de synthèse permettait d'obtenir non pas des heptoxdiazines, comme on le pensait depuis trente ans, mais des quinazolines-3-oxydes. Une quarantaine de dérivés se révélèrent pharmacologiquement inactifs.

A la fin de 1955, avant d'abandonner cette voie de synthèse, STERNBACH décida de traiter une de ces quinazolines, non plus comme précédemment par des amines secondaires ou tertiaires, mais par une amine primaire, la méthylamine. Le produit obtenu, sous forme de base et de chlorhydrate, reçut le nom de code R0-5-0690.

Lors de la mise en ordre du laboratoire, un chimiste E. REEDER, remarqua le produit, bien cristallisé et voué, comme les autres éléments de la série, à une prochaine destruction. Il fut alors, sans conviction aucune, décidé d'envoyer le sel soluble à L.O. RANDALL, Directeur de la Pharmacologie. Le RO-5-0690 fut soumis aux tests utilisés à l'époque pour mettre en évidence des propriétés sédatives lors d'un premier triage : il s'agit chez la souris, de l'observation systématique, de la bataille électrique, des convulsions à la strychnine et de l'électrochoc minimal et maximal et chez le chat, du réflexe myostatique.

Les premiers résultats cliniques furent disponibles en Octobre 1958. Chez six vieillards hospitalisés, on avait observé, pour des doses comprises entre 50 et 150 mg/24h, une sédation et une ataxie. Chez dix épileptiques, une sédation fut remarquée sans qu'aucun effet anticonvulsivant n'ait pu être mis en évidence.

Le brevet du produit fut publié en juillet 1960 et RO-5-0690 ou méthamino-diazépoxide, devint le LIBRIUM®, commercialisé en 1960 **(12).**

Une synthèse de nombreux analogues a permis des études de structure-activité et de reconnaître que la structure chimique nécessaire et suffisante pour avoir une activité pharmacologique est le noyau 1,4-benzodiazépine avec un chlore en position 7 et un groupe phényl en position 5.

Tous les produits réalisés sur ce modèle ont des propriétés comparables en qualité mais ils se différencient par leur intensité. La molécule qui a paru la plus intéressante a

reçu le nom de Diazépam.

Les recherches sur les benzodiazépines se poursuivirent intensivement dans les laboratoires ROCHE et parmi les dérivés synthétisés, le Diazépam (VALIUM®) apparut sur le marché en 1964, le Nitrazépam (MOGADON®) en 1966, le Bromazépam (LEXOTAN® ; LEXOMIL®) en 1974, le Clonazépam (RIVOTRIL®) en 1975 et le Flunitrazépam (ROHYPNOL®) en 1976.

D'autres laboratoires investirent également cette voie de recherche, notamment les laboratoires WYETH avec la commercialisation de l'Oxazépam (SERESTA®) en 1966 et du Lorazépam (TEMESTA®) en 1971, les laboratoires CLIN-MIDY avec la commercialisation du Clorazépate (TRANXENE®) en 1971 et les laboratoires UPJOHN avec la commercialisation de Triazolo-benzodiazépines, le Triazolam (HALCION®) en 1977 et l'Alprazolam (XANAX®) en 1982 **[1]**.

Aujourd'hui, l'arsénal thérapeutique comprend environ 50 dérivés y compris le premier antagoniste spécifique des benzodiazépines, le Flumazénil qui peut être utilisé dans l'intoxication aiguë à ces produits.

III – CLASSIFICATION DES BENZODIAZEPINES D'APRES LEUR STRUCTURE CHIMIQUE

III.1. – STRUCTURE GENERALE (*FIGURE 1, PAGE 7*)

Les dérivés benzodiazépiniques sont les descendants d'une structure de base, la 1,4-benzodiazépine. Le cycle benzène aromatique (cycle A situé dans le plan) est condensé avec le cycle diazépam (cycle B) partiellement saturé (et par conséquent non situé dans le plan, mais plié vers l'avant au niveau du C_3).

Les variations structurales les plus importantes sont les suivantes :

- substitution en position 7 du cycle A (halogène, nitro-),
- remplacement du benzène du cycle A par un hétérocycle aromatique (thiophène),
- substitution sur l'azote en position 1,
- substitution en position 2 (céto, méthylamine),
- condensation sur N_1 et C_2 d'un hétérocycle (triazole ou imidazole),
- substitution en C_3 (qui rend le carbone C_3 asymétrique),
- substitution en N_4 (N-oxyde ou couplage entre N_4 et C_5 formant un hétérocycle),
- substitution en C_5 (phényl, cyclohexyl, pyridinyl, céto),
- substitution par un halogène sur le cycle C en position ortho.

La position des atomes d'azote dans le cycle diazépine est permutable (comme par

exemple dans la 1,5 benzodiazépine : CLOBAZAM).

Selon la position des atomes d'azotes sur l'hétérocycle hepta-atomique, on distingue les 1-4 benzodiazépines, les 1-5 benzodiazépines et les 2-3 benzodiazépines. Les molécules récentes sont classées dans différentes familles : celles des triazolo-benzodiazépines, des diazolo-benzodiazépines et des benzoxazines 1,3.

III.2. – FAMILLE DES 1,4 BENZODIAZEPINES (N EN 1 ET 4)

Chlordiazépoxide Médazépam

LIBRIUM® NOBRIUM®

Clorazépate dipotassique

TRANXENE®

Tétrazépam (MYOLASTAN®) Bromazépam (LEXOMIL®)

R_1	R_3	R_7	R'_2	DCI	ND
CH_3	H	Cl	H	Diazépam	VALIUM®
	H	Cl	H	Prazépam	LYSANXIA®
CH_3	OH	Cl	H	Témazépam	NORMISON®
H	OH	Cl	H	Oxazépam	SERESTA®
H	OH	Cl	Cl	Lorazépam	TEMESTA®
H	H	NO_2	H	Nitrazépam	MOGADON®
CH_3	H	NO_2	F	Flunitrazépam	ROHYPNOL®
H	H	NO_2	Cl	Clonazépam	RIVOTRIL®
H	H	Cl	H	Nordazépam	NORDAZ®
H	$CO_2C_2H_5$	Cl	F	Loflazépate	VICTAN®

III.3. – FAMILLE DES 1,5 BENZODIAZEPINES (N EN 1 ET 5)

Clobazam (URBANYL®)

III.4. – FAMILLE DES 2,3 BENZODIAZEPINES

Tofisopam (SERIEL®)

III.5. – FAMILLE DES TRIAZOLO-BENZODIAZEPINES

R_1	R'_2	
H	H	Estazolam (NUCTALON®)
CH_3	Cl	Triazolam (HALCION®)
CH_3	H	Alprazolam (XANAX®)

III.6. – FAMILLE DES DIAZOLO-BENZODIAZEPINES

Loprazolam (HAVLANE^{R})

III.7. – FAMILLE DES 1,3 BENZOXAZINES

Etifoxine (STRESAM^{R})

III.8. – FAMILLE DES THIENODIAZEPINES (N EN 1 ET 4)

Clotiazépam (VERATRAN^{R})

IV – RELATION STRUCTURE - ACTIVITE

Cycle A : la présence en position 7 d'un groupement attracteur d'électrons est nécessaire à l'activité. Celle-ci est généralement d'autant plus élevée que le substituant est plus attracteur. A l'exception du fluor, on a l'ordre suivant :

$NO_2 = CF_3 > Br > Cl > CH_3 > F > H$.

La substitution sur d'autres sommets diminue ou supprime l'activité **[29].**

Le cycle A benzénique peut être remplacé par un hétérocycle thiophène (Clotiazépam).

Les dérivés 7-nitro sont plus généralement hypnotiques (Nitrazépam ; Flunitrazépam) ou antiépileptique (Clonazépam), alors que les dérivés halogénés sont essentiellement anxiolytiques (Diazépam, Lorazépam).

Cycle B : la présence en position 1 d'un groupement méthyl (CH_3) accentue l'activité **[29].**

Les dérivés présentant un groupe carboxylique sur le sommet 3 sont des prodrogues et forment un métabolite actif par décarboxylation.

Les benzodiazépines peuvent présenter des atomes d'azote sur d'autres sommets au niveau du cycle B, tout en conservant leur activité :

- 1,5 benzodiazépine : Clobazam ;
- 2,3-benzodiazépine : Tofisopam.

Cycle C : toutes les benzodiazépines, sans exception, présentent en position 5 un reste aromatique. La substitution en ortho par un halogène augmente l'activité dans l'ordre F > Cl > H. Le noyau exocyclique en position 5 peut être remplacé par un hétérocycle isoster 2-pyridyle (bromazépam) ou par un reste cyclohexényle (Tétrazépam).

Cycle supplémentaire : certaines 1,4-benzodiazépines présentent un cycle supplémentaire accolé au cycle B ; sur les sommets 1 et 2 :

- cycle triazole (triazolo-benzodiazépine) : Triazolam, Estazolam ;
- cycle imidazole (imidazo-benzodiazépine) : Loprazolam.

La suppression du noyau aromatique en position 5 comme dans le cas d'une imidazo-benzodiazépine (Flumazénil : ANEXATE®) entraîne une forte affinité pour les récepteurs benzodiazépiniques tout en supprimant les effets pharmacologiques (activité antagoniste). Le Flumazénil pourra être utilisé comme antidote lors d'absorption trop importante de BZD ou chez les patients sous sédation par les benzodiazépines après une opération chirurgicale **[15].**

Les modifications structurales sont également à l'origine des variations des paramètres pharmacocinétiques (métabolisme, demi-vie) ce qui conduit à la classification en benzodiazépines à demi-vie courte, intermédiaire et longue.

Les effets pharmacologiques des benzodiazépines dépendent aussi de leur :

- activité intrinsèque ;
- activité pour les sites récepteurs ;
- absorption, diffusion (en rapport avec la lipophilie).

Les oxazolo, triazolo et imidazo-benzodiazépines constituent les médicaments de deuxième génération. Leur analogie structurale avec certaines bases puriques (hypoxanthine, inosine) expliquerait la puissance de l'effet sédatif ; ce, d'autant plus qu'on les suspecte d'entrer dans la composition d'un ou de plusieurs ligands endogènes **[11].**

V – PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES BZD

Les benzodiazépines constituent sur le plan thérapeutique la famille des composés la plus homogène des tranquillisants. Elles sont employées principalement pour soulager l'anxiété : néanmoins, le profil pharmacologique de ces substances comprend la sédation, la somnolence, la myorelaxation et la réduction des convulsions **[21]**.

V.1. – ACTION ANXIOLYTIQUE

En expérimentation animale, c'est le changement caractéristique du comportement qui correspond à l'action anxiolytique des BZD chez l'homme. Il s'agit du comportement en situation conflictuelle ou face à une punition. Le modèle le plus communément utilisé est le test de conflit de GELLER et SEIFTER, dans lequel des rats cessent d'appuyer sur un levier permettant d'obtenir de la nourriture dès lors que cette obtention est couplée à l'apparition d'un choc électrique **[17].**

Les animaux sont conditionnés à pratiquer une tâche déterminée, par exemple appuyer un nombre de fois donné, ou à des intervalles de temps fixes sur un levier afin de recevoir une récompense sous forme de nourriture. Pour calmer leur faim, les animaux apprennent rapidement, pendant la session expérimentale, le programme défini par l'expérimentateur.

En langage de psychologue, la récompense constituée par la nourriture a une action de renforcement positif sur l'appui du levier. Lorsque l'animal s'est plié au comportement conditionné, on introduit dans la session expérimentale des périodes, en séquences régulières ou irrégulières pendant lesquelles chaque appui sur le levier est à la fois récompensé par la nourriture et puni par un bref choc électrique au niveau de la grille sur laquelle se trouve l'animal.

Ces périodes avec punition sont annoncées par un signal lumineux ou sonore (donc un signal qui indique un danger imminent).

Pendant ces périodes, l'animal se trouve dans une situation de conflit (conflit approche – évitement) ; il peut choisir d'obtenir la nourriture souhaitée au prix d'une punition désagréable, ou d'y renoncer. Les animaux de contrôle réduisent nettement voire complètement le nombre d'appuis lors des périodes avec punition, c'est-à-dire que leur activité appétitive est inhibée ou affaiblie.

Cependant, lorsque les benzodiazépines sont administrées avant la session test, et cela dans une gamme large de doses, le nombre d'appuis avec punition augmente souvent jusqu'à la fréquence même exécutée pendant la période sans punition.

Cette action des benzodiazépines est désignée comme une action anticonflit ou comme une désinhibition des comportements de punition.

V.2. – ACTION ANTICONVULSIVANTE

Les benzodiazépines sont également des agents anticonvulsivants. Elles empêchent l'apparition ou augmentent les seuils d'apparition des convulsions cloniques et toniques qui sont déclenchées par de très nombreux convulsivants chimiques**[21]** : le Pentétrazole, la Picrotoxine, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les antagonistes du GABA, etc… Les convulsions induites par électrochoc sont également affaiblies par la plupart des benzodiazépines.

En relation avec cette action anticonvulsivante, on trouve que les benzodiazépines sont capables d'inhiber les post-charges de populations neuronales provoquées par stimulation électrique de certaines régions du cerveau et surtout à partir du système limbique. Les décharges paroxystiques à haute fréquence (décharges épileptiques) des neurones dans des coupes d'hippocampe, déclenchées par changement de la composition ionique du milieu physiologique ou par incubation en présence d'agents convulsivants sont également inhibées par les benzodiazépines.

V.3. – ACTION HYPNO-SEDATIVE

V.3.1. – EFFET SEDATIF

La sédation peut être définie comme une diminution de la capacité de répondre pour un niveau constant de stimulation avec réduction de l'activité spontanée et de l'idéation **[20].**

L'action sédative des benzodiazépines, c'est-à-dire une réduction du niveau de vigilance et de la réactivité psychomotrice, peut être détectée grâce à différents tests de comportement ou à des mesures électrophysiologiques. Sous l'influence de doses en général plus élevées que celles utilisées pour les actions anticonflit et anticonvulsivante, les animaux deviennent plus calmes, diminuent leur activité motrice spontanée et réagissent moins aux bruits ou aux contacts brusques **[21].** Ils font davantage de fautes dans les tests de comportement par exemple lorsqu'ils doivent abaisser un levier à intervalles réguliers pour éviter une punition.

V.3.2. – EFFET HYPNOTIQUE

On considère que le sommeil normal est composé de trois stades distincts en se basant sur trois mesures physiologiques : l'électroencéphalogramme, l'électromyogramme et l'électro-oculogramme (une mesure des mouvements latéraux de l'œil).

En se basant sur la dernière, deux catégories majeures de sommeil peuvent être distinguées : le sommeil lent sans mouvements rapides des yeux « No Rapid Eye Movements (NREM) » qui représente approximativement 70 – 75 % du sommeil total et le sommeil paradoxal avec mouvements rapides des yeux « Rapid Eye Movements (REM) » **[20].**

Les phases de sommeil REM et NREM surviennent de façon cyclique à des intervalles d'environ 90 minutes. Le stade de sommeil REM est celui au cours duquel surviennent la plupart des rêves dont on peut se souvenir. Le sommeil NREM progresse en quatre stades (1 – 4), avec la plus grande proportion (50 %) de sommeil se déroulant durant le stade 2. Celui-ci est suivi par un sommeil avec des ondes delta ou des ondes lentes (stades 3 et 4), au cours duquel on a noté la survenue d'épisodes de somnambulisme et de terreurs nocturnes.

Les benzodiazépines raccourcissent le temps d'endormissement ; elles allongent le sommeil léger (stade 2), entraînent une diminution du temps consacré au sommeil lent profond (stades 3 et 4) et au sommeil paradoxal. Elles diminuent le nombre et la durée des éveils nocturnes qui sont ressentis par les patients comme des troubles du sommeil désagréables.

L'emploi des benzodiazépines comme hypnotiques s'explique par le fait qu'elles sont sédatives et anxiolytiques. Or, une des formes d'insomnies les plus courantes s'explique par un temps d'endormissement long. Si l'on sait que ce temps d'endormissement est dû à une composante d'anxiété, on peut comprendre que toute substance qui combat cette anxiété puisse traiter cette forme d'insomnie.

Les benzodiazépines entraînent une amnésie antérograde qui permet d'effacer de la mémoire les évènements pénibles et traumatisants, probablement cet effet est dû à une attention réduite.

V.4. – ACTION MYORELAXANTE

Les benzodiazépines exercent une activité myorelaxante à tous les étages de la régulation nerveuse liée en facilitant la transmission GABAergique. L'augmentation de l'inhibition par les benzodiazépines des neurones latéraux vestibulaires se projetant vers la moelle épinière est certainement nécessaire pour réduire l'influence des motoneurones dont l'action est importante sur le tonus musculaire et sa coordination; l'effet déterminant des benzodiazépines sur le cortex cérébelleux suggère une contribution importante du cervelet sur la relaxation musculaire induite par ces médicaments et de l'ataxie liée à un surdosage **[16].**

Du point de vue pharmacologique, les benzodiazépines forment un groupe homogène. Parmi les propriétés étudiées, la plus recherchée est l'action anxiolytique compte-tenu de la fréquence de l'anxiété qui est très répandue dans nos sociétés.

L'anxiété est une émotion qui se développe lorsque l'individu ressent une menace pour lui-même ou pour d'autres personnes. Elle peut se fonder sur un contenu comportant un risque réel ; elle peut donc être ressentie par une autre personne. Le caractère pathologique se situe alors dans l'intensité des réactions psychiques et somatiques.

Cependant, l'anxiété peut aussi survenir, toujours de façon pathologique, sans motif réel et ne présente aucun contenu en risques concrets (angoisse ou peur existentielle) **[21].**

VI – MECANISME D'ACTION DES BZD

Les benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacodynamiques très homogènes ; une telle similitude d'action a conduit à la découverte d'une activité neurobiochimique commune. Ainsi s'est dégagée la notion de site acceptateur aux benzodiazépines selon le même mode de pensée qui avait permis de découvrir les récepteurs aux morphiniques **[8]**.

Les benzodiazépines interfèrent avec plusieurs systèmes mais l'action phamacologique s'explique essentiellement à partir du système GABAergique.

VI.1. – SYSTEME GABA

L'Acide Gamma Amino-Butyrique (GABA) est le produit de la décarboxylation de l'acide glutamique. La première démonstration de sa propriété de neuromédiateur « inhibiteur » selon LANDRY et GIES **[27]** a été faite en 1967 par KRNJEVIC et SCHWARTZ**.**

Le GABA augmente la conductance aux ions chlorures de la membrane post-synaptique et entraîne une hyperpolarisation. Ces effets sont inhibés sélectivement par l'alcaloïde Bicuculline, antagoniste compétitif du GABA.

Cependant, des effets du GABA insensibles à la bicuculline furent décrits et suggèrent l'existence de récepteurs du GABA indépendants des canaux chlorures. A l'heure actuelle, les récepteurs du GABA sensibles à la bicuculline et entraînant l'entrée des ions chlorures dans la cellule sont dénommés récepteurs $GABA_A$. Ces récepteurs présentent un site de liaison pour les benzodiazépines. Ils sont largement distribués au niveau central avec une plus grande densité dans le cortex frontal. Un second type de récepteurs ($GABA_B$) est associé aux protéines G **[27].** La stimulation des récepteurs $GABA_B$ peut entraîner l'activation de la phospholipase A_2, l'ouverture de canaux potassiques ou l'inhibition de canaux calciques lents. Ils sont présents au niveau central et en périphérie, notamment au niveau des ganglions nerveux.

La stimulation du neurone GABA-ergique entraîne comme pour tous les neuromédiateurs une libération massive de la molécule dans l'espace synaptique. Une fois le GABA libéré, on observe (***figure 2, page….***) :

- une fixation au niveau du récepteur GABA post-synaptique avec formation d'AMP cyclique ;
- une fixation au niveau d'un récepteur présynaptique ; ce site a pour rôle de régulariser la libération du GABA dans la synapse. Il s'agit d'un feed-back négatif ;
- une diffusion en grande quantité hors de la synapse, l'activité va s'étendre à d'autres neurones situés dans son environnement ;
- enfin, le GABA est recapté par le neurone présynaptique ; de là, il est dégradé par la GABA transaminase mitochondriale.

Il existe un grand nombre d'agonistes du GABA ; citons : le Muscimol (3-hydroxy-5-aminoéthyl isoxazole), le Thip, un analogue bicyclique du muscimol, l'Isoguavine.

Les effets inhibiteurs du GABA sont bloqués par des antagonistes, par exemple la picrotoxine spécifique de l'ionophore et la bicuculline qui agit sur le récepteur $GABA_A$.

VI.2. – RECEPTEURS DES BENZODIAZEPINES

VI.2.1. – MISE EN EVIDENCE DES RECEPTEURS

La mise en évidence de récepteurs cérébraux aux benzodiazépines a permis de mieux comprendre le mécanisme d'action de ces substances.

Utilisant du Diazépam tritié, MÖHLER et OKADA en Suisse **[17, 29]** d'une part, et BRAESTRUP et SQUIRES au Danemark **[11, 17, 36]**, d'autre part, ont démontré en 1977 l'existence de récepteurs aux benzodiazépines dans des broyats de cerveaux de rats.

BOULANGER, en 1979 **[7]**, expose les données récentes sur ce mécanisme d'action.

Chez l'homme, on a mis en évidence l'existence de récepteurs aux benzodiazépines. Ces récepteurs sont concentrés surtout au niveau du système limbique, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral.

La liaison avec les récepteurs est saturable et stéréospécifique. Ces récepteurs sont appelés récepteurs GABA car ils lient spécifiquement le GABA.

Les benzodiazépines exercent la plupart, si ce n'est toutes, leurs actions pharmacologiques grâce à un point d'impact hautement spécifique au niveau des récepteurs GABAergique de Type A.

VI.2.2. – DISTRIBUTION DES RECEPTEURS DANS LE CERVEAU

Les résultats obtenus par MÖHLER et OKADA **[28]** ainsi que ceux de YOUNG et KUHAR **[41]** montrent l'absence totale de récepteurs dans la substance blanche sous-corticale. Ils prédominent par contre dans le cortex cérébral et le cervelet. Ils ont montré en outre qu'il existe une assez grande hétérogénéité dans la distribution des sites à l'intérieur du cortex. La densité des récepteurs est également élevée dans le système limbique, dans les noyaux gris centraux et dans le tronc cérébral **[12].**

Le récepteur des benzodiazépines ne serait qu'une partie d'un complexe supramoléculaire comprenant également le récepteur de l'acide gamma aminobutyrique, des barbituriques et des canaux membranaires ou ionophores du chlore **[19].**

VI.3. – POTENTIALISATION DE L'ACTION DU GABA PAR LES BZD

Bien avant la découverte des récepteurs aux benzodiazépines, on savait surtout grâce à des études électrophysiologiques, que la transmission GABAergique était renforcée par les benzodiazépines **[22, 34].**

Les benzodiazépines augmentent la liaison du GABA à son récepteur par effet allostérique. Elles entraînent ainsi l'accroissement de l'entrée d'ions chlorures dans la cellule. Ceci correspondrait à une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore **[27]** ; contrairement aux barbituriques qui augmentent les effets inhibiteurs du GABA par un accroissement de temps d'ouverture du canal chlore.

Les benzodiazépines se fixeraient sur des récepteurs spécifiques, provoquant la translocation d'une protéine, la GABA moduline, ce qui permet d'augmenter la fixation du GABA sur son récepteur **[33].**

La fixation du GABA sur son récepteur entraîne l'activation et la transformation stéréo-chimique d'une protéine membranaire (l'ionophore). L'activation de celle-ci ouvre un pore ne laissant passer que l'ion chlorure suivant son gradient électrochimique. Cette entrée massive d'ions chargés négativement produit une augmentation du potentiel de membrane et une hyperpolarisation. Il en résulte une diminution de l'excitabilité du neurone (***figure 3, page …..***)

VI.4. – PROBLEME DE L'EXISTENCE DE LIGANDS ENDOGENES

La découverte en 1977 de liaisons spécifiques des benzodiazépines dans le cerveau des mammifères, notamment chez l'homme, pose le problème de l'existence de substances endogènes pouvant s'y fixer **[23].**

Les benzodiazépines classiques sont considérées comme « agonistes » et le terme de « récepteur des benzodiazépines » est couramment utilisé. De nombreux candidats ont été proposés comme agonistes ou agonistes inverses physiologiques dans la série des β-carbolines : DMCM (diméthoxy-β-carboline-4 éthyl-3-carboxylic-acid-methylester) **[27].** Les études récentes suggèrent que certains peptides pourraient présenter ces propriétés. Ainsi l'octadécaneuropeptide (ODN), composant actif du « Diazepam binding inhibitor » ou DBI présente des propriétés convulsivantes et anxiogènes.

VI.5. – ACTION DES BZD SUR LES MONOAMINES CEREBRALES

Les systèmes monoaminergiques cérébraux paraissent impliqués dans la régulation de la vigilance, du sommeil, de l'humeur, de la motricité, etc.. **[41].**

VI.5.1. – LA NORADRENALINE ET LA DOPAMINE

Elles voient leur turn-over diminué de façon transitoire sous l'effet des benzodiazépines ; ce qui serait lié à l'augmentation d'activité du système GABAergique **[18].**

VI.5.2. – LA SEROTONINE (5-HT)

Elle voit également son turn-over diminué sous l'action des benzodiazépines, mais cette fois-ci, de façon durable **[37].** Cette action retrouvée avec les barbituriques, pourrait être une des causes de la diminution des stades 3 et 4 du sommeil à ondes lentes dont on sait qu'il est sous la dépendance des neurones sérotoninergiques du raphé médian.

VI.6. – BENZODIAZEPINES ET ADENOSINE

PHILLIS et collaborateurs **[32]** ont émis l'hypothèse selon laquelle le mécanisme d'action des benzodiazépines passerait par l'inhibition de la recapture cellulaire de l'adénosine.

A l'heure actuelle, il semble que cette inhibition ne soit pas le mécanisme fondamental par lequel les benzodiazépines pourraient agir **[5].** Néanmoins, la modulation des effets de l'adénosine peut constituer un mécanisme additionnel par lequel certaines benzodiazépines exercent leurs effets et pourrait expliquer les différences de profil d'activité observées pour les différentes benzodiazépines.

VI.7. – BENZODIAZEPINES ET ACETYLCHOLINE

PHILLIS et collaborateurs **[31]** ont montré que les benzodiazépines pourraient diminuer la libération de l'acétylcholine et donc diminuer le niveau d'éveil que provoque cette substance.

VII – PHARMACOCINETIQUE DES BZD

Le terme « pharmacocinétique » concerne les rapports qui lient le médicament à l'organisme qui le reçoit. Cette définition comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination de la substance et de ses métabolites éventuels. Son but est de permettre au clinicien de fixer pour chaque patient la meilleure posologie afin d'obtenir l'efficacité optimale tout en minimisant les effets secondaires.

S'agissant des benzodiazépines, leur administration se fait le plus souvent par voie orale. Elles se différencient essentiellement par leur vitesse d'apparition dans la circulation systémique et leur distribution dans l'organisme, mais aussi par la nature et l'intensité de leur métabolite. La durée d'action des benzodiazépines a été évaluée d'après leur demi-vie d'élimination et leur fraction résiduelle.

VII.1. – ABSORPTION

Administrées par voie orale, les benzodiazépines ont une biodisponibilité de 75 à 90 % **[17].** L'absorption est très rapide, avec un pic plasmatique survenant chez l'adulte 30 min. à 2 heures (Diazépam), ou 2 à 4 heures (Clobazam) après l'ingestion. Ce pic est plus précoce chez les enfants, plus tardif chez les sujets âgés. Il est aussi plus précoce si la benzodiazépine a été donnée en solution.

La résorption est ralentie, variable et irrégulière pour les suppositoires et les injections intramusculaires. La plupart des benzodiazépines sont en principe complètement absorbées à partir du tractus gastro-intestinal du fait de leur lipophilie **[21].**

VII.2. – DISTRIBUTION

La distribution des benzodiazépines dans les tissus et dans le cerveau en particulier, est très rapide.

Quatre vingt à 90 % des benzodiazépines arrivant dans la circulation se fixent sur plusieurs protéines. Cette multiplicité des sites de fixation explique que les benzodiazépines seront peu déplacées par d'autres substances.

Concernant le Diazépam, sa liaison aux protéines plasmatiques est importante et stable et se fait essentiellement sur l'albumine. Son pourcentage varie en fonction des méthodes d'estimation, entre 96,6 % et 99,5 % et paraît indépendant de la concentration totale du médicament dans le plasma **[24].**

Chez le fœtus et le nouveau-né, cette affinité est plus faible : 84 %. Le médicament présente donc un danger plus important, car c'est la fraction libre du médicament qui est pharmacologiquement active **[35].** De plus, chez la personne âgée, le taux d'albumine diminue, ce qui explique que la fraction libre du médicament soit plus importante chez la personne âgée que chez l'adulte.

VII.3. – METABOLISME

Les benzodiazépines sont biotransformées par le foie. Il existe deux principales voies

métaboliques : l'oxydation et la conjugaison **[9].** Les modifications métaboliques les plus importantes des benzodiazépines touchent : **[21]**

- l'élimination des substituants du cycle B (par exemple la désalkylation oxydative en N1) ;
- l'hydroxylation en C_3 ;
- la conjugaison des métabolites hydroxylés.

En général, les processus d'élimination des substituants du cycle B et l'hydroxylation en C3 ne changent pratiquement pas l'activité pharmacologique des molécules, tandis que les composés conjugués sont inactifs. On trouve d'autres modifications métaboliques des benzodiazépines comme les hydroxylations sur les cycles triazoles ou imidazoles, les cycles A et C (avec perte d'activité), la N-déméthylation en position 2 avec désamination consécutive en lactame (cas du chlordiazépoxide), la réduction du groupe NO_2 (position 7) en groupement aminé avec ensuite acétylation du groupe (perte d'action), et l'ouverture par hydrolyse du cycle B (lactame).

La formation des métabolites primaires (non conjugués) a pratiquement lieu uniquement dans le foie ; les métabolites secondaires (conjugués) se forment aussi bien dans les tissus hépatiques qu'extra-hépatiques. Les différentes étapes métaboliques se déroulent à des vitesses très différentes.

Il est possible de diviser les benzodiazépines en trois groupes en fonction de leurs biotransformations :

- **groupe 1** : celles qui ne se transforment pas en métabolites actifs et ont leur activité propre ; leur demi-vie est courte excepté le Flunitrazépam et le Nitrazépam dont les demi-vies sont supérieures à 20H.
- **groupe 2** : les médicaments qui ne sont pas actifs par eux-mêmes (prodrogues) et qui donnent des métabolites actifs. Nous avons le cas du Prazépam qui donne le déméthyldiazépam qui a une durée de vie d'environ 70H ;
- **groupe 3** : les produits qui sont actifs par eux-mêmes (Diazépam) mais se métabolisent aussi en déméthyldiazépam ou dans le cas du Clobazam en déméthylclobazam qui sont les métabolites actifs.

La ***figure 4, (page …)*** résume le métabolisme des principales benzodiazépines.

N-Déméthylchlordiazépoxide N-Déméthyl 2-Hydroxy-

Médazépam Médazépam

Démoxépam

N-Déméthyl

Diazépam

3-Hydroxy Méthyloxazépam

Prazépam Témazépam

GLUCUROCONJUGAISON

ELIMINATION URINAIRE

VII.4. – ELIMINATION

Les métabolites hydrosolubles des benzodiazépines sont excrétés essentiellement par le rein. Dans la plupart des cas, des changements de la fonction rénale n'ont pas d'effet marqué sur l'élimination des molécules mères **[25].**

VII.4.1. – ELIMINATION URINAIRE

Après biotransformation au niveau du foie, l'excrétion des métabolites oxydés puis glucuronoconjugués ou aminés et ensuite acétylés se fait essentiellement par voie rénale. Seules des traces de benzodiazépines apparaissent inchangées dans l'urine.

VII.4.2. – ELIMINATION BILIAIRE

Une partie des métabolites est également retrouvée dans les fécés. L'existence d'un cycle entéro-hépatique permet d'expliquer la longue demi-vie d'élimination de certaines benzodiazépines.

VII.4.3. – EXCRETION LACTEE

Certaines benzodiazépines ont été retrouvées dans le lait maternel, c'est le cas du Diazépam et du Nordiazépam.

VIII – INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES BZD

Les utilisations cliniques majeures des benzodiazépines sont les suivantes :

► états d'anxiété et de tensions psychiques nerveuses pour lesquels une pharmacothérapie apparaît nécessaire au regard du lourd préjudice infligé au bien-être psychique et physique **[21].**

La pharmacothérapie de ces états doit être complétée par des mesures psychothérapeutiques, chaque fois que cela est possible. Dans les dépressions fréquemment teintées d'anxiété, les benzodiazépines soutiennent le traitement aux antidépresseurs. L'anxiété psychotique (schizophrénie) ne réagit pas toujours aux benzodiazépines.

Dans certaines formes d'anxiété d'anticipation (peur d'un examen par exemple) où les symptômes neurovégétatifs sont prédominants (anxiété somatisée), les composantes sédatives des benzodiazépines sont indésirables et les bêta-bloquants sont plutôt indiqués.

► états d'excitation aiguë (non psychotique) et surcharges psychiques et physiques

inhabituelles et transitoires provoquées par le stress.

► action calmante dans les situations de crise à pronostic vital (par exemple infarctus du myocarde).

► action calmante pré-opératoire : action calmante et amnésie antérograde lors d'interventions chirurgicales avec anesthésie locorégionale ainsi que lors d'interventions à des fins diagnostiques (par exemple bronchoscopie).

► induction de l'anesthésie générale (intubation) et dans l'anesthésie balancée (BZD, opiacées, kétamine, protoxyde d'azote et autres anesthésiques par inhalation).

N.B. : Au cours de l'administration intraveineuse, la respiration est parfois déprimée ou brièvement interrompue (apnée) **[21].**

► troubles du sommeil (troubles de l'endormissement, du maintien du sommeil, éveils précoces). Lorsque les troubles du sommeil sont une indication d'un état d'anxiété nécessitant un traitement, une médication anxiolytique pendant la journée est également requise.

► épilepsie : les benzodiazépines injectables sont rapidement actives et constituent le matériel de choix pour l'état de mal épileptique. La dose se règle sur l'effet obtenu. Il n'est pas rare que certaines benzodiazépines soient capables de remplacer les barbituriques lors du traitement chronique des épilepsies. Les indications principales sont représentées par certains cas de « petit mal », de myoclonies et d'autres formes d'épilepsie chez l'enfant. Les inconvénients majeurs sont une sédation excessive et le développement d'une tolérance envers l'action antiépileptique.

► états convulsifs des empoisonnements (par exemple avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les accidents de décompression).

► dystonies musculaires après traumatisme, inflammation et différentes atteintes neurologiques. La plupart du temps, on doit s'accommoder d'une sédation incommodante. En revanche, celle-ci est hautement souhaitée dans le traitement aigu du tétanos.

► dans le traitement de l'intoxication aiguë par la chloroquine, le diazépam serait particulièrement efficace. Il déplacerait la chloroquine fixée sur les cellules myocardiques **[12].**

IX – CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

IX.1. – EFFETS SECONDAIRES DES BENZODIAZEPINES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- *Sensations ébrieuses* et *somnolence* dues aux métabolites, du fait de la demi-vie longue (particulièrement chez les personnes âgées) et de la diminution de la clearance

rénale **[16].**

- *Hypotonie musculaire* d'où contre-indication absolue d'emploi de myorelaxants curarisants (potentialisation).

- *Tolérance et dépendance* : lors d'administrations répétées de benzodiazépines, une tolérance et une dépendance peuvent se développer, comme c'est d'ailleurs le cas avec beaucoup de substances agissant sur le système nerveux central.

La tolérance (réponse diminuée de l'organisme au cours du traitement à moyen ou long terme) aux benzodiazépines, est partielle, c'est-à-dire qu'elle ne touche pas toutes les actions des benzodiazépines **[21].**

Les phénomènes de dépendance constatés concernent surtout l'apparition d'un syndrome de sevrage (convulsions, mal myoclonique, syndrome confusionnel) par arrêt brutal à la fin du traitement ou par prise d'un antagoniste spécifique. La dépendance semble donc physique mais elle n'est pas grave et peut être évitée par un arrêt progressif du traitement, surtout en cas de traitements prolongés de plusieurs mois **[26].**

La dépendance physique est un état d'adaptation de l'organisme dans lequel les effets primaires des substances et les rétrocontrôles générés par l'organisme s'équilibrent de telle façon que celui-ci ne fonctionne normalement que lors de prises médicamenteuses régulières ; à l'arrêt brutal du médicament, les rétrocontrôles ne sont alors plus compensés par l'action du médicament et conduisent à des troubles fonctionnels (syndrome de sevrage) **[21].**

Ce syndrome de sevrage apparaît plus rapidement avec les produits à demi-vie courte qu'avec les produits à demi-vie longue **[16].**

Cependant, le niveau de l'aptitude à induire une dépendance est moins élevé que pour les barbituriques.

- *Toxicomanie* : les véritables toxicomanies aux benzodiazépines semblent très rares. Ces substances sont assez souvent utilisées par les toxicomanes comme substitut provisoire de véritables drogues, de plus en plus difficiles à se procurer **[31].**

- *Intoxications aiguës* : les absorptions massives de benzodiazépines dans un but de suicide sont fréquentes, mais en général, ne sont pas très graves**.**

La gravité du suicide par les benzodiazépines est due aux médicaments qui leur sont très souvent associés. Si d'autres produits ne sont pas associés, ces intoxications aiguës se traduisent généralement par un coma, d'autant plus prolongé que la dose absorbée a été plus importante.

IX.2. – CONTRE-INDICATIONS DES BENZODIAZEPINES

- *Le sujet âgé* constitue une contre-indication relative : il faut donner des doses moins élevées.

- *Le premier trimestre de grossesse*, car la possibilité d'une action tératogène de certaines de ces substances, en particulier le Diazépam, est régulièrement évoquée **[40].**

- *L'hypersensibilité* aux benzodiazépines.

- *La myasthénie* constitue la contre-indication absolue des benzodiazépines, du fait de leur activité myorelaxante.

- Syndrome d'apnée du sommeil.

- *Insuffisance hépatique sévère* (risque d'une encéphalopathie) **[14].**

- *Alcool* : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines.

X – POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Disons d'emblée que le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Le traitement doit être aussi bref que possible, l'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie.

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées, mais cela suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

- Dans l'anxiété réactionnelle, il faut un traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses ou de l'anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse. La durée du traitement est de 4 à 12 semaines, y compris la période de diminution de la posologie.

- Dans l'anxiété généralisée : traitement au long cours après avis d'un spécialiste.

- En cas de crise d'angoisse : traitement bref.

- Dans la prévention et le traitement du *delirium tremens* : quelques jours.

- Lors du sevrage alcoolique : traitement de 3 à 6 semaines entourant le sevrage.

- Après utilisation prolongée, l'arrêt du traitement doit être progressif avec décroissance de la posologie sur plusieurs semaines.

XI - PRECAUTIONS D'EMPLOI DES BZD

- Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption même progressive. Le patient doit aussi être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

- La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances médicamenteuses ou non.

- Enfant : plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible.

- Insuffisant respiratoire : il convient de prendre en compte l'effet dépresseur respiratoire des benzodiazépines à de très fortes doses (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

- Insuffisant hépatique (cirrhotique), la prudence est de rigueur, surtout lors de l'utilisation de dérivés subissant un métabolisme complexe.

- D'une manière générale, les benzodiazépines possèdent un effet sédatif gênant, conduisant à certaines précautions chez les conducteurs de véhicules et dans l'utilisation de machines.

- En cas de grossesse, il est nécessaire d'éviter la prescription des benzodiazépines pendant le premier trimestre.

- En fin de grossesse et pendant l'allaitement, les benzodiazépines ne seront prescrites qu'occasionnellement et à doses modérées. Les doses importantes et les prescriptions prolongées sont à déconseiller du fait du passage transplacentaire et dans le lait des benzodiazépines.

- Le passage des BZD dans le lait maternel pourrait conduire à une sédation intense accompagnée d'une perte de poids chez le nouveau-né**.**

XII – PRESCRIPTION DES BENZODIAZEPINES

On ne peut parler de sécurité du médicament au niveau de sa dispensation, surtout dans nos pays sans se référer à la prescription.

En médecine, la première étape d'une prescription, avant même le choix du médicament concerne la décision d'administrer ou non, pour un délai à priori déterminé, une molécule active **[3].** Pour le praticien, la décision de prescrire des BZD devient de plus en plus complexe et délicate. Dans la plupart des cas, il doit apporter une réponse à une situation psychosociale et médicale compliquée, sans pouvoir en connaître tous les aspects. Le patient exprime souvent une demande pressante sur la base de ses expériences antérieures voire en raison d'habitudes de consommation déjà installées **[2].**

XII.1. – REGLES DE LA PRESCRIPTION MEDICALE

La prescription médicale ou l'ordonnance peut être considérée comme un acte capital attendu par le malade à la fin d'une consultation. Ce document, propriété du malade, est indispensable pour la dispensation des médicaments lorsqu'ils sont inscrits sur les listes des substances vénéneuses.

L'ordonnance rédigée dans des conditions précises répond également à certains principes communs à toutes les prescriptions médicales et à d'autres qui sont spécifiques à des catégories de médicaments **[39].**

XII.1.1. – REGLES COMMUNES

Pour mieux protéger la santé des consommateurs (les patients) et dans le souci d'éviter les abus, le législateur a dû instituer une réglementation pour la prescription médicale.

Ces règles de rédaction de l'ordonnance émanent du code de la Santé Publique et du code de déontologie. Toute prescription médicale ou toute ordonnance devrait comporter :

1° - le nom et l'adresse du prescripteur

En pratique, l'ordonnance doit être rédigée sur un papier à entête pré-imprimée.

Le pharmacien est tenu d'identifier le nom du prescripteur et son adresse.

2° - les écritures doivent être lisibles sans abréviation

L'ordonnance peut être indifféremment écrite à la main ou dactylographiée; l'important est que les noms et les modalités d'administration des médicaments, de même que le nombre d'unités thérapeutiques prescrites soient rédigés de manière lisible.

3° - l'ordonnance doit être datée et signée

La législation fait obligation au prescripteur de dater et de signer ses ordonnances quelles que soient la nature et la composition des médicaments qu'elles comportent **[39].**

4° - le nombre d'unités thérapeutiques à délivrer

Le code de la santé publique (article R.541 bis) précise qu'en absence d'indication du médecin traitant sur la posologie et la durée du traitement, le pharmacien doit délivrer le plus petit modèle. Il est possible également de prescrire pour une durée maximale de six mois **[38].**

5° - les modalités d'administration

Le mode d'administration doit être indiqué en toute clarté pour éviter les confusions pouvant aboutir à des situations fâcheuses.

6° - le nom et l'âge éventuel du malade

L'indication du nom et de l'âge du malade est très important surtout lorsqu'il s'agit d'une prescription pour les enfants. Le prescripteur doit prendre le soin de spécifier l'âge en particulier, dans le cas où les doses usuelles seront dépassées chez l'enfant **[38].**

XII.1.2. – REGLES SPECIFIQUES

Ces règles visent les substances vénéneuses.

1° - les substances de la liste I (médicaments dits toxiques, ex tableau A)

Outre les règles communes, le prescripteur doit indiquer en toute lettre :

- les doses des substances prescrites et le nombre d'unités thérapeutiques pour une préparation magistrale ;
- le dosage et le nombre d'unités thérapeutiques pour les spécialités pharmaceutiques.
- Les prescriptions mentionnant ces substances ne sont pas renouvelables sauf avis

contraire du prescripteur.

2° - les substances de la liste II (médicaments dits dangereux, ex tableau C)

Les prescriptions mentionnant ces substances sont renouvelables après un délai déterminé par le mode d'emploi du médicament. Le renouvellement est possible sauf avis contraire du prescripteur.

3° - la liste des stupéfiants (médicaments toxicomanogènes, ex tableau B)

La consommation des stupéfiants peut engendrer une toxicomanie chez les consommateurs, c'est pourquoi ces substances sont soumises à un contrôle international très sévère.

Les ordonnances prescrivant les médicaments contenant les substances de la liste des stupéfiants doivent être rédigées sur des feuilles extraites d'un carnet à souche établi par l'Ordre des Médecins. Les souches sont conservées au moins pendant trois ans et la durée de la prescription ne doit pas dépasser sept jours. Les posologies sont mentionnées en toute lettre.

XII.2. – DELIVRANCE DU MEDICAMENT

Délivrer le bon médicament est le rôle fondamental du pharmacien. Pour cela, avant l'exécution de toute prescription médicale, le pharmacien est tenu de vérifier la régularité technique de l'ordonnance :

- *vérification du droit de prescription* : le pharmacien doit s'assurer que le prescripteur est habilité à effectuer la prescription ;
- *vérification de la régularité technique et de la posologie* : c'est l'une des missions fondamentales du pharmacien qui doit veiller à déceler toute erreur pouvant survenir dans la rédaction d'une ordonnance ;
- *vérification des incompatibilités médicamenteuses* : le risque de voir apparaître les interactions médicamenteuses augmente avec le nombre de médicaments prescrits ;
- *exécution fidèle de la prescription* : au terme du code de déontologie française et de l'article R-5015-45, le pharmacien ne peut modifier une prescription qu'avec l'accord expresse et préalable de son auteur. Il convient de signaler l'existence des droits de substitution prévus par un décret.

Après exécution fidèle, les ordonnances prescrivant les produits des listes I et II doivent être transcrites sur l'ordonnancier et les stupéfiants sur un registre spécial qui leur est réservé. L'ordonnance doit être rendue au client. Toutefois, certaines dispositions spéciales imposent au pharmacien de conserver l'ordonnance : c'est le cas des stupéfiants. Dans cette éventualité, le pharmacien remet au client la copie intégrale certifiée conforme à l'originale.

DEUXIEME PARTIE. CONTRIBUTION A L'EVALUATION DE LA PRESCRIPTION ET DE L'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES DANS LA COMMUNE DE SAINT-LOUIS . ENQUETE AUPRES DES PATIENTS

La prescription des benzodiazépines est devenue de plus en plus délicate ces dernières années, en raison du risque de dépendance, des recommandations et des réglementations officielles ; mais aussi de la demande des patients. Des mesures peuvent être prises pour faire évoluer la situation, en précisant les indications, en améliorant la relation médecin-malade et en clarifiant les procédures de prescription.

C'est pour toutes ces raisons que nous avons mené une étude prospective sur la prescription et l'utilisation des benzodiazépines dans la commune de Saint-Louis.

Nous allons dans un premier temps, donner le matériel et les méthodes d'études avant de livrer les résultats obtenus, suivi de la discussion avant de terminer par une conclusion générale.

I – MATERIEL ET METHODES

I.1. – CADRE D'ETUDE

La ville de Saint-Louis est située au Nord de la capitale nationale (Dakar) dont elle est distante de 300 km. Elle s'étale sur un territoire éclaté quadripolaire d'Ouest en Est ; la langue de Barbarie, l'Ile de Ndar, le faubourg de Sor et la zone continentale singularisent un périmètre fortement marqué par le relief du Bas-Delta.

Sur une superficie communale de 4579 hectares, la ville de Saint-Louis hors eau, couvre 3632 hectares.

La soustraction des espaces naturels et des vergers notamment à Bango, soit 681 hectares, laisse à la ville 2951 hectares. Les vingt quartiers que compte la ville se répartissent sur cette aire urbanisable.

La ville de Saint-Louis est confrontée à des contraintes qui peuvent se résumer ainsi :

- une faible productivité urbaine due pour l'essentiel à l'insuffisance, mais également à des déséquilibres dans la clé de répartition des ressources locales ;
- un taux de croissance démographique relativement élevé avec des variations très fortes d'un quartier à l'autre qui influence tous les aspects de la vie économique et sociale ;
- l'accroissement dans des proportions inquiétantes d'occupations et des constructions irrégulières malgré des mesures prises par les autorités locales et centrales.

La commune de Saint-Louis se caractérise par un déséquilibre très net entre la population active et la population inactive. Seuls 19 % de la population sont actifs et subissent presque toute la charge du reste de la population composée en majorité de femmes au foyer, d'enfants et de chômeurs **(3).**

L'irrégularité de l'espace donne lieu à une concentration démographique exagérée *(tableau I, page ….)*, rendant plus vulnérable certaines catégories sociales déjà défavorisées par la faiblesse voire la quasi-absence de revenus ; c'est le cas des quartiers comme Pikine et Guet Ndar.

Au plan sanitaire, la commune de Saint-Louis comporte :

- un centre hospitalier régional ;
- un centre de santé qui coiffe neuf postes de santé au niveau communal ;
- un centre ASBEF (Association Sénégalaise pour le Bien-être Familial) ;
- des cliniques et des cabinets médicaux privés ;
- des laboratoires privés d'analyses médicales ;

- quinze officines de pharmacie ouvertes au public tous les jours ouvrables, de 8H à 22H avec un système de garde assuré par deux officines ;
- une Pharmacie Régionale d'Approvisionnement (**P.R.A.**) ;

Quartiers	Masculin	Féminin	Ensemble
Bas Guet-Ndar	6287	6485	12772
Haut Guet-Ndar	4499	4758	9257
Bas Ndar Toute	1855	1900	3755
Haut Ndar Toute	1873	1616	3489
Goxu Bacc	6395	6514	12909
Haut Nord	1588	1784	3372
Nord Centre	1885	2075	3960
Sud	1750	1975	3725
Diamaguène	5333	5755	11088
Sor Nord	5421	5874	11295
Balacoss	2727	2908	5635
Darou	3971	4200	8171
Ndioloffène Nord	2979	3004	5983
Ndioloffène Sud	4975	5473	10248
Léona	6893	7088	13981
Léona II Eaux claires	4164	4181	8345
Pikine I	3843	4152	7995
Pikine II	9868	10149	20017
Sor Diagne	2398	2547	4945
Khor	2112	2234	4346
Dakhar Bango	2376	2202	4578
Ngalélle	1920	2031	3951
Ensemble	85112	88905	174017

Source : Service Régional des Statistiques de Saint-Louis.

I.2. – METHODE D'ETUDE

Notre étude prospective a été réalisée dans dix officines de pharmacie qui avaient accepté de participer à l'étude. Un questionnaire écrit en 15 points (Annexe) a été confectionné et soumis à tout patient en possession d'une ordonnance régulière prescrivant une benzodiazépine et acceptant de répondre aux questions. L'étude s'est étendue sur une période de 5 mois, allant de Janvier à Mai 2002.

Au niveau de chaque officine, quinze patients ont été interrogés ; c'est ainsi que nous avons répertorié 150 patients.

II - RESULTATS

II.1. – DONNEES SUR LA POPULATION D'ETUDE

II.1.1. - SEXE

La fréquence d'utilisation des benzodiazépines variait en fonction du sexe avec 66,67 % pour les femmes et 33,33 % pour les hommes (tableau II).

Sexe	Fréquence	Pourcentage (%)
Masculin	50	33,33
Féminin	100	66,67
Total	150	100

II.1.2. - AGE

Les patients rencontrés sont relativement jeunes. 42 % des patients ont 35 ans ou moins. La tranche d'âge 36-50 ans représente 32 ,67 %.

Les personnes âgées représentent 25,33 % des consommateurs (tableau III).

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage (%)
≤ 35 ans	63	42
[36 – 50 ans [	49	32,67
≥50 ans	38	25,33
Total	150	100

II.1.3 – NIVEAU D'INSTRUCTION DES PATIENTS

Les résultats de l'enquête montrent que le niveau d'instruction est bas avec 48 % des patients qui sont non scolarisés alors que 7 ,33 % seulement avaient le niveau supérieur (tableau IV).

Niveau d'instruction	Fréquence	Pourcentage (%)
Non scolarisés	72	48
Primaire	43	28,67
Secondaire	24	16
Supérieure	11	7,33
Total	150	100

II.1.4 – PROFESSION

Les ménagères, les chômeurs et les commerçants sont majoritaires avec respectivement 55,53 %, 14,67 % et 13,3 % (tableau V).

Activités	Fréquence	Pourcentage (%)
Ménagères	83	55,53
Elèves et Etudiants	11	7,34
Enseignants	08	5,33
Pêcheurs	04	2,67
Conducteurs	02	1,33
Commerçants	20	13,33
Chômeurs	22	14,67
Total	150	100

Chômeurs : représente les hommes seulement.

II.2. – DIFFERENTS TYPES DE PRESCRIPTEURS

Les médecins constituent le plus grand nombre de prescripteurs des benzodiazépines. En effet 52 prescriptions, soit 34,67 % , étaient le fait de médecins spécialistes (les psychiatres étaient responsables des 27 prescriptions) alors que les médecins généralistes ont assuré 38,67 % des prescriptions. Aucune prescription provenant des chirurgiens dentistes n'a été notée (*figure 5*).

N.B. : Spécialistes = psychiatre, gynécologue, neurologue et cardiologue.

II.3 – DUREE DE LA CONSOMMATION

Les benzodiazépines ont été utilisées depuis plus d'un an par 23,33 % des patients, 18,67 % depuis 3 mois à un an alors que 20,67 % des patients en étaient à leur première utilisation (tableau VI).

Durée	Fréquence	Pourcentage (%)
Ne sait pas	01	0,67
1ère utilisation	31	20,67
< 1 mois	04	2,67
[1 – 2 mois [	29	19,33
[2 – 3 mois [	22	14,66
[3 mois – 1 an [	28	18,67
≥ 1 an	35	23,33
Total	150	100

II.4 – ACCESSIBILITE FINANCIERE DES BZD

Dans la majorité des cas, les benzodiazépines étaient accessibles financièrement puisque 41,33 % des patients ont trouvé les benzodiazépines comme assez accessibles ; 22,67 % comme tout à fait accessibles et 18,67 % comme très accessibles (tableau VII).

Accessibilité financière	Fréquence	Pourcentage (%)
Pas accessible	09	6
Pas assez accessible	17	11,33
Assez accessible	62	41,33
Très accessible	28	18,67
Tout à fait accessible	34	22,67
Total	150	100

N.B. *: Pas accessible* = ceux qui achètent les médicaments au minimum une semaine après la prescription.

Pas assez accessible = ceux qui achètent dans 3 à 4 jours.

Assez accessible = ceux qui achètent dans les 2 jours.

Très accessible = ceux qui achètent le jour même.

Tout à fait accessible = ceux qui peuvent acheter à tout moment en cas de besoin.

II.5 – ACCESSIBILITE GEOGRAPHIQUE DES OFFICINES DE PHARMACIE

La majorité des patients avaient trouvé les officines accessibles avec 62,67 % des patients pour qui les officines sont tout à fait accessibles (tableau VIII).

Accessibilité géographique	Fréquence	Pourcentage (%)
Pas du tout accessible	01	0,67
Pas accessible	04	2,67
Assez accessible	16	10,66
Très accessible	35	23,33
Tout à fait accessible	94	62,67
Total	150	100

N.B . : Tout à fait accessible = ceux qui habitent à moins 200 mètres d'une officine.

Très accessible = ceux qui habitent à moins de 400 mètres.

Assez accessible = ceux qui habitent à 600 mètres.

Pas accessible = ceux qui habitent à environ 1 km d'une officine.

Pas du tout accessible = ceux qui habitent à 2 km ou plus d'une officine.

II.6 – DEGRE DE SATISFACTION

En dehors des 31 patients qui en étaient à leur première utilisation (impossible d'évaluer leur degré de satisfaction car n'ayant pas encore utilisé les médicaments), la plupart des patients restants étaient satisfaits de la consommation des benzodiazépines avec 42,02 % des patients qui étaient tout à fait satisfaits (tableau IX).

Satisfaction	Fréquence	Pourcentage (%)
Pas du tout	01	0,84
Pas satisfait	0	0
Pas assez satisfait	02	1,68
Assez satisfait	31	26,05
Très satisfait	35	29,41
Tout à fait satisfait	50	42,02
Total	119	100

N.B. : La satisfaction a été définie en fonction des résultats obtenus par les malades qui sont au moins à leur premier renouvellement, ce qui correspondait à 119 patients.

II.7 – REGULARITE DE LA CONSOMMATION DES BZD

La régularité a été définie en fonction de la prise quotidienne du médicament et concernant 119 patients, c'est ainsi que 81,51 % des patients consommaient les benzodiazépines d'une manière régulière sans interruption alors que 18,49 % des patients avaient une consommation non régulière (*figure 6*). Là aussi, nous n'avons pas évalué la régularité chez les 31 malades qui n'avaient pas encore utilisé les médicaments.

II.8 – REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOMENT DES PRISES DES BENZODIAZEPINES INDIQUE SUR L'ORDONNANCE

En ce qui concerne la consommation des benzodiazépines, la prise nocturne est la plus importante avec 73,33 % des ordonnances, soit pour 110 patients (tableau X).

Heures	Fréquence	Pourcentage (%)
Matin	01	0,67
Matin, Midi, Soir	03	2
Matin, Soir	36	24
Soir	110	73,33
Total	150	100

II.9 – ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE AVEC LES BZD

Les benzodiazépines ont été prescrites en monothérapie chez 71 patients, soit 47,34 % alors que 19,33 % des patients prenaient en plus d'une benzodiazépine, un autre psychotrope (tableau XI).

Types d'associations	Fréquence	Pourcentage (%)
Benzodiazépines seules	71	47,34
Benzodiazépine + Autres psychotropes	29	19,33
Benzodiazépines + Anti-hypertenseurs	17	11,23
Benzodiazépines + Autres	33	22
Total	150	100

N.B. ***:*** Parmi les antihypertenseurs, nous avons noté surtout les bêta-bloquants et les diurétiques.

Autres psychotropes : neuroleptiques, antidépresseurs.

Autres : antibiotiques, antalgiques, antidiabétiques.

II.10 – MOTIFS DE LA PRESCRIPTION

Les benzodiazépines ont surtout été utilisées pour combattre l'insomnie chez 30,67 % des patients, contre l'épilepsie dans 10 % des cas, contre l'anxiété dans 14,67 % des patients (tableau XII).

Motifs de la prescription	Fréquence	Pourcentage (%)
Insomnie seule	46	30,67
Epilepsie	15	10
Anxiété	22	14,67
Insomnie + Autres	54	36
Ne sait pas	13	8,66
Total	150	100

Autres : hypertension artérielle ; Spasmophilie ; Grossesse ;

Goître ; Diabète.

II.11 – EFFETS SECONDAIRES

Nous avions pris en compte les 119 patients qui étaient au moins à leur premier renouvellement.

Chez 21 %, soit 25 patients, des effets secondaires ont été notés alors que pour 79 %, soit 94 patients, aucun effet secondaire n'a été enregistré (*figure 7*).

Les effets secondaires notés sont à type de paresse, somnolence, accoutumance.

II.12 – DIFFERENTS PRODUITS PRESCRITS

La prescription a été surtout notée pour le Prazépam (LYSANXIA®) avec 36 % des prescriptions et le Clorazépate (Tranxène®) avec 20,66 %. Le lorazépamm (Temesta®) avec 16 % et le diazépam (Valium®) avec 8,67 % (tableau XIII).

Dénomination Commune International	Spécialités	Fréquence	Pourcentage (%)
Alprazolam	XANAX®	08	5,33
Bromazépam	LEXOMIL®	04	2,67
Clonazépam	RIVOTRIL®	05	3,33
Chlordiazépoxide	LIBRAX®	01	0,67
Clobazam	URBANYL®	01	0,67
Clorazépate dipotassique	TRANXENE®	31	20,66
Diazépam	VALIUM®	13	8,67
Oxazépam	SERESTA®	05	3,33
Lorazépam	TEMESTA®	24	16
Prazépam	LYSANXIA®	54	36
Tétrazépam	MYOLASTAN®	04	2,67
Total		150	100

Il faut noter qu'aucune remarque particulière n'a été rapportée par les consommateurs des BZD.

L'ensemble des résultats obtenus suggère une discussion qui devrait nous permettre de présenter des indicateurs clairs sur la prescription des BZD à Saint-Louis en vue de proposer éventuellement des améliorations.

III – DISCUSSION

Notre étude sur les benzodiazépines avait pour but d'examiner les caractéristiques concernant la prescription et l'utilisation des benzodiazépines dans la commune de Saint-Louis.

Les résultats de l'enquête nous ont montré que l'utilisation des benzodiazépines à Saint-Louis était plus importante chez les femmes avec 66,67 %, soit 100 patientes contre 33,33 % d'hommes, soit 50 patients (tableau II , page …). Cette utilisation féminine serait due aux nombreux problèmes de ménage comme la polygamie, les cas de divorce, les violences qui sont sources d'anxiété et d'insomnies.

La plupart de nos patients n'ont pas atteint la cinquantaine ; c'est ainsi que nous avons noté que 42 % des patients avaient moins de 35 ans et que 32,67 % avaient entre 35 et 49 ans. Les personnes âgées de 50 ans ou plus représentaient 25,33 % des

consommateurs comme le montre le tableau III (page …). Ce taux élevé de jeunes consommateurs pose le risque d'une utilisation abusive qui peut aboutir à la toxicomanie.

L'étude de la prescription des benzodiazépines en France par GORWOOD P. et FELINE A. **(20)** avait montré que les femmes et ce, d'autant plus qu'elles ont dépassé la cinquantaine, en sont les consommatrices privilégiées au cours de l'année 1992.

Les patients non scolarisés étaient au nombre de 72, soit 48 % alors que 43 avaient le niveau primaire, soit 28,67 % ; 24 avaient le niveau secondaire, soit 16 % et 11 avaient le niveau supérieur, soit 7,33 % comme le montre le tableau IV, page….. Avec ce faible niveau d'instruction, les prescripteurs doivent expliquer clairement les dangers d'une mauvaise utilisation des benzodiazépines pour éviter les phénomènes de pharmacodépendance.

Au niveau de la population interrogée, les femmes de ménage, les hommes sans profession et les commerçants sont plus importants (tableau V). Le niveau de vie socio-économique peu favorable pourrait expliquer le recours à cette médication benzodiazépinique.

La prescription des benzodiazépines était l'apanage des médecins généralistes qui représentaient 38,67 % des prescriptions alors que les médecins spécialistes (psychiatres, cardiologues, gynécologues, neurologues….) représentaient 34,67 % contre 18 % et 8,66 % respectivement pour les infirmiers et les sage-femmes. Aucune prescription provenant des chirurgiens-dentistes n'a été notée (*figure 5* , page…..). Cette prédominance de médecins reflète la complexité de l'utilisation des benzodiazépines entraînant une certaine prudence au niveau des infirmiers et des sage-femmes.

Selon GORWOOD P. et FELINE A. **(20)**, 85 % des prescriptions de benzodiazépine étaient l'œuvre des médecins généralistes en France.

A travers le tableau VI, page…., nous avons constaté que 23,33 % des patients ont eu à consommer les benzodiazépines depuis plus d'un an ; 18,67 % pour une durée de 3 mois à un an ; 14,66 % entre 2 à 3 mois. Ceux qui ont eu à utiliser les benzodiazépines entre 1 à 2 mois représentaient 19,33 % ; 2,67 % pour une durée inférieure à un mois.

L'analyse des résultats montre qu'il y a une consommation chronique de benzodiazépines, ce qui peut entraîner une véritable pharmacodépendance.

Un cinquième des patients (20,76 %) en étaient à leur première utilisation et une seule personne ne savait pas depuis combien de temps, elle a eu à utiliser une benzodiazépine, soit 0,67 %.

Les benzodiazépines étaient accessibles financièrement pour la plupart des patients comme le montre le tableau VII (page ….). En effet, 41,33 % des patients considèrent les benzodiazépines comme assez accessibles ; 18,67 % comme très accessibles.

Les officines de pharmacie ont été considérées comme très proches des lieux d'habitation des patients comme le montre le tableau VIII, page…. avec 62,67 % des malades pour qui les officines sont tout à fait accessibles et 23,33 % des patients considèrent les officines comme très accessibles.

Ceci peut s'expliquer aisément par le fait que la presque totalité des personnes

interrogées habitaient dans la commune et que les officines sont réparties de façon homogène à l'intérieur de la ville.

L'accessibilité financière des benzodiazépines et la proximité des officines de pharmacie constituent un facteur déterminant en ce qui concerne le renouvellement des benzodiazépines. En effet, les patients n'éprouvent pratiquement aucune difficulté pour l'achat des benzodiazépines.

Le tableau IX (page ….) montre que la quasi-totalité des patients était satisfaite du traitement aux benzodiazépines. En dehors des 31 patients qui étaient à leur première utilisation, nous avons noté que 42,02 % des malades étaient tout à fait satisfaits ; 29,41 % très satisfaits ; 26,05 % assez satisfaits ; 0,84 % pas du tout satisfait, soit une seule personne.

Ce niveau élevé de satisfaction pourrait constituer un facteur favorisant l'utilisation des benzodiazépines ; en effet, plus de 80 patients consommaient les BZD depuis deux mois ou plus.

Cette satisfaction montre que le diagnostic a été bien posé et que les benzodiazépines utilisées étaient bien dosées même si des dosages physico-chimiques n'ont pas été réalisés.

La consommation des benzodiazépines a été régulière chez les patients avec 81,51 % des patients qui ont eu à les consommer de manière régulière et 18,49 % pour une consommation non régulière (*figure 6, page….*).

Cette consommation régulière confirme bien l'accessibilité financière des benzodiazépines et la proximité des officines envers la population.

Cependant, cette consommation régulière pose une fois de plus le problème de la dépendance ; en effet, les patients auront du mal à arrêter la consommation ce qui conduit fatalement à la pharmacodépendance.

La prise des benzodiazépines s'effectuait pratiquement la nuit avec 73,33 % des patients selon le tableau X, page…., alors que 24 % des malades faisaient deux prises quotidiennes : le matin et le soir ; 2 % utilisaient les benzodiazépines le matin, à midi et le soir et 0,67 % pour une prise unique matinale.

Ces résultats ont montré que les praticiens étaient conscients du risque de somnolence lié à la prise des benzodiazépines, en ordonnant la prise nocturne pour 73,33 % des patients.

La monothérapie benzodiazépinique a été constatée pour 47,34 % alors que 19,33 % des prescriptions comportent outre une benzodiazépine, un autre psychotrope (neuroleptique ou antidépresseur…).

La co-prescription benzodiazépine et antihypertenseur représentait 11,23 % des prescriptions (tableau XI, page…) et 22 % des prescriptions associant, une benzodiazépine avec des médicaments des autres classes thérapeutiques. Les différentes interactions médicamenteuses ont été respectées, mais l'association avec les autres psychotropes peut entraîner une action synergique.

Le tableau XII, page…. montre que les patients interrogés ont eu à utiliser les

benzodiazépines surtout comme hypnotiques avec 30,67 % des patients pour les cas d'insomnies isolées ; 36 % pour les insomnies associées à une autre pathologie comme l'hypertension artérielle, le diabète, le goître…, alors que 10 % des patients étaient épileptiques ; 14,67 % utilisaient les benzodiazépines comme anxiolytiques. Nous avons noté que 8,66 % des patients ne savaient pas les raisons pour lesquelles ils ont eu à utiliser les benzodiazépines.

La présence d'une maladie organique chronique favorise une utilisation au long cours des benzodiazépines et augmente ainsi les risques de dépendance.

La figure 7, page …. montre que 16,67 % des consommateurs ont eu à constater des effets secondaires en utilisant les benzodiazépines ; ces effets sont à type de somnolence, de paresse, d'accoutumance. Les effets secondaires pourraient être dus au fait que certaines benzodiazépines ont une demi-vie très longue comme le Prazépam et le Clorazépate (70 heures).

On peut présenter les effets secondaires en trois groupes :

- les effets liés à l'effet sédatif et hypnotique d'où la contre-indication de la conduite d'engins motorisés, notamment lorsqu'ils nécessitent une forte attention vigile ;
- les effets liés à l'activité myorelaxante ;
- enfin, les complications liées à la dépendance et au sevrage.

A travers le tableau XIII, page…., nous avons noté que le Prazépam (LYSANXIA^{R}) avec 36 % des prescriptions est le produit le plus prescrit, suivi du Clorazépate (TRANXENE^{R}) avec 20,66 %. Le Clobazam (URBANYL^{R}) et le Chlordiazépoxide (LIBRAX^{R}) représentaient 0,67 % des prescriptions chacun. Le faible pourcentage de ces deux produits pourrait s'expliquer par le fait qu'ils étaient en rupture de stock au niveau des officines et des grossistes-répartiteurs pendant de longues périodes.

Le Clonazépam (RIVOTRIL^{R}) représente 3,33 % des consommations. Ce faible pourcentage serait dû au fait que ce produit soit très prisé dans le milieu de la toxicomanie ; tous les moyens étaient utilisés par les toxicomanes pour obtenir une ordonnance prescrivant le RIVOTRIL^{R}.

En effet, l'utilisation déviée de ce produit fait qu'au niveau des officines, les pharmaciens éprouvent d'énormes difficultés pour déceler les ordonnances falsifiées.

Il ressort de notre étude que les benzodiazépines étaient utilisées pour une durée assez longue. En effet, beaucoup de patients ont eu à utiliser les benzodiazépines depuis trois mois ou plus.

Pour tenter d'endiguer le flot croissant des consommations abusives de ces médicaments et le nombre grandissant de cas de pharmacodépendance, des mesures ont été prises par les pouvoirs publics français (en accord avec les Etats membres de l'Union Européenne) limitant la durée de prescription des benzodiazépines. Il s'agit d'éviter l'automédication abusive et de faire prendre conscience aux prescripteurs de l'impact de leurs prescriptions, tout en assurant la surveillance de leurs patients devenus dépendants. C'est ainsi que depuis le 24 Décembre 1992, la prescription des benzodiazépines ne peut être faite pour une durée supérieure à 12 semaines **(30).**

Cette mesure n'est pas coercitive mais c'est une mesure de bon sens pour donner une limite très large à des traitements qui, dans la grande majorité des cas, ne sont médicalement justifiés que pour des durées beaucoup plus courtes.

Les benzodiazépines sont parmi les médicaments les mieux tolérés quant à la gravité et la fréquence de leurs effets indésirables et surtout quant à leurs effets toxiques. Elles suppriment ou améliorent rapidement des troubles variés et fréquents ; de plus, elles sont bien connues à la fois du médecin et du patient. Il en résulte fatalement un danger de prescription facile et de consommation abusive. Le problème essentiel consiste à éviter deux attitudes extrêmes : prescrire des benzodiazépines de façon erronée et trop fréquente ; ou bien priver les patients d'un médicament dont ils pourraient tirer un avantage certain.

Certaines recommandations doivent être prises en compte pour améliorer l'utilisation des benzodiazépines : valoriser les capacités d'adaptation des patients, améliorer la relation prescripteur – malade et éduquer les prescripteurs.

1° - Valoriser les capacités d'adaptation des patients

Il revient aux médecins traitant d'encourager leurs patients à mobiliser leurs ressources intérieures (psychologiques) et environnementales (entourage, soutien matériel…). En cas de trouble anxieux, les médicaments ne constituent bien sûr qu'un aspect de la stratégie thérapeutique. Si, par ailleurs, ils développent une dépendance, la capacité des patients à la maîtriser et, éventuellement, à la surmonter doit aussi être valorisée.

Le praticien doit faire comprendre au malade que le traitement sera limité dans le temps surtout que beaucoup de patients ne sont pas instruits.

Le patient doit être suivi, afin de voir quelle est l'amélioration de son état général et, plus particulièrement, d'apprécier les effets de la benzodiazépine sur le symptôme cible. Il doit être informé du risque d'effets secondaires : somnolence, accoutumance…. ; le praticien doit être informé de tous les médicaments et substances que prend son malade et en connaître les interactions possibles. Le praticien doit s'assurer que la benzodiazépine est utilisée et bien utilisée. Plus précisément, il doit demander au patient s'il a bien pris le médicament prescrit , et à quelle posologie, ce qui lui permettra d'éviter les consommations abusives.

2° - Améliorer la relation prescripteur - malade

Alors que la demande des patients est souvent pressante et que les conditions d'exercice de la médecine devient de plus en plus difficile, la prescription des benzodiazépines place le médecin traitant dans une position conflictuelle.

L'attitude du patient à l'égard de la santé et de la maladie, de même que l'ensemble de ses comportements dans ce domaine, sont déterminés par de nombreux facteurs. Ceux-ci comprennent, notamment la motivation, les buts et valeurs personnelles. S'y ajoutent les expériences antérieures, les croyances et les attentes en rapport avec les médicaments. Il s'agit donc presque toujours, que ce soit pour une demande initiale de benzodiazépine ou pour la mise en route d'un sevrage, de situations réputées difficiles.

Le praticien doit aborder cela avec toute son expérience, mais aussi son sens de la

négociation. Un traitement médical n'a que peu de chances de réussir, s'il n'est pas fondé sur un consensus entre les partenaires. Différentes stratégies sont disponibles pour ce type de négociation : l'information et l'éducation du patient ; le recours à un membre de l'entourage affectif du malade ; susceptible de le rassurer et de le soutenir ; la négociation d'un compromis plus large sur la définition du problème qui avait nécessité initialement la prescription de tranquillisants.

3° - Education des prescripteurs

Les dispositions relationnelles et interpersonnelles peuvent fournir un cadre à la prévention et à la prise en charge de la dépendance aux benzodiazépines.

La prévention suppose une évaluation attentive du risque addictif, l'information répétée du patient, un contrôle constant de la posologie, une prise en charge psychologique adéquate et la limitation (quand elle est possible) de la durée du traitement.

La poursuite des efforts éducatifs, au niveau pré- et post-gradué, ainsi que de la formation continue, est néanmoins indispensable, pour tenter de rendre la prescription des benzodiazépines plus cohérente, homogène et confortable pour les praticiens et leurs patients.

Lorsque le praticien assume clairement la responsabilité de la prescription régulière, il contribue à l'atténuation de l'ambivalence du patient à l'égard de son traitement. Cette attitude suppose naturellement que le praticien ait la possibilité de négocier régulièrement la poursuite de la prise en charge et que d'autres moyens d'intervention thérapeutique soient mis en œuvre parallèlement (thérapies corporelles ou référence à un spécialiste de la santé mentale…).

La prescription devrait en fait s'appuyer sur les considérations principales suivantes :

- ne pas considérer toute anxiété comme pathologique. L'anxiété possède un rôle adaptatif essentiel dans l'équilibre de l'individu, son traitement devient nécessaire lorsque par son intensité ou sa durée, elle devient inhibitrice ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale;
- toujours inclure le médicament dans une stratégie globale visant à améliorer l'hygiène de vie, la gestion du stress, l'expression des émotions et l'adaptation à l'environnement. L'utilité des techniques de relaxation ou d'une approche psychothérapeutique plus formelle doit être envisagée;
- toujours expliquer au patient la stratégie thérapeutique et la durée présumée du traitement.

Un traitement anxiolytique ne devrait pas dépasser 3 mois ; ne jamais prescrire de benzodiazépine pour une durée illimitée.

- ne jamais prescrire plus d'une benzodiazépine à la fois;

- utiliser les benzodiazépines à la dose minimale efficace, adaptée individuellement. Ne prescrire de benzodiazépines qu'aux patients capables d'une bonne compréhension aux directives thérapeutiques. Ne pas prescrire de benzodiazépine en ambulatoire chez

les patients alcooliques ou toxicomanes aux sédatifs, aux stimulants ou aux analgésiques.

- envisager la possibilité de diminuer la posologie dès la ou les premières semaines de traitement ;

- revoir le patient régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement ; ne pas renouveler la prescription sans réévaluation de la symptomatologie et du contexte. Limiter le traitement prolongé par benzodiazépine au patient chez qui une approche psychologique est impossible ou inefficace ;

- ne jamais dépasser les posologies maximales recommandées ;

- intervenir immédiatement en cas de tendance spontanée à l'augmentation progressive de la posologie afin d'assurer un meilleur respect du traitement et en cas d'échec, arrêter le médicament. De même, en cas de dépassement injustifié des posologies prescrites, arrêter le traitement ;

- diminuer la posologie de manière progressive, particulièrement chez les patients consommant des benzodiazépines à fortes doses et/ou pendant des durées prolongées.

CONCLUSION GENERALE

Disponibles depuis 1960, les benzodiazépines ont représenté une avancée majeure dans le traitement pharmacologique de l'anxiété et de l'insomnie. Les benzodiazépines possèdent de nombreux avantages, notamment leur efficacité symptomatique rapide et leur faible toxicité. Elles ne sont cependant pas dépourvues d'effets secondaires (somnolence initiale et troubles mnésiques notamment) et peuvent être à l'origine d'une utilisation anormalement prolongée qui peut aboutir à une véritable pharmacodépendance.

C'est dans ce contexte que nous avons eu à faire une étude prospective sur la prescription et l'utilisation des benzodiazépines dans la commune de Saint-Louis. Ainsi, un questionnaire en 15 points a été confectionné. L'étude a été réalisée au niveau de 10 officines dont les propriétaires ont accepté de répondre à notre étude sur les 15 pharmacies ouvertes à Saint-Louis, durant une période de 5 mois, de Janvier à Mai 2002.

Au niveau de chaque officine, 15 patients possédant une ordonnance à base de benzodiazépines et acceptant de répondre à nos questions ont été interrogés.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

L'utilisation des benzodiazépines à Saint-Louis a été plus importante chez les femmes avec 66,67 % des consommateurs de benzodiazépines. Cette utilisation féminine pourrait être liée aux nombreux problèmes auxquels elles sont confrontées notamment les violences physiques et morales. La prescription des benzodiazépines a été surtout notée au niveau des médecins avec 38,67 % pour les médecins généralistes et 34,67 % pour

les médecins spécialistes qui regroupent les psychiatres, les cardiologues, les gynécologues et les neurologues.

Vingt six pour cent (26 %) des prescriptions étaient faites par les infirmiers et les sage-femmes.

Ce fort pourcentage de médecins pourrait expliquer la satisfaction de la plupart des patients enquêtés; mais il se pose le problème de la durée d'utilisation des benzodiazépines puisque 23,33 % des patients consommaient les benzodiazépines depuis plus d'un an et 18,67 % depuis 3 mois à un an, alors que la durée d'utilisation des benzodiazépines ne doit pas dépasser 3 mois. Cette durée de consommation relativement longue risque d'entraîner une véritable pharmacodépendance. Ceci doit amener les prescripteurs en collaboration avec les pharmaciens à veiller sur une utilisation strictement justifiée des BZD. La durée du traitement doit en principe être inférieure à 12 semaines (3 mois) telle que recommandée au niveau de l'Union Européenne.

Les jeunes constituaient les consommateurs privilégiés des BZD ; en effet, 42 % de nos patients avaient moins de 35 ans alors que les personnes âgées de plus de 50 ans représentaient 25,33 %.

Cette jeunesse des consommateurs, associée au manque d'emploi noté (14,67 % de chômeurs) et le faible niveau d'instruction (48 % des patients n'étaient pas scolarisés), constituent des facteurs favorisant l'utilisation abusive des BZD.

Les prescripteurs ont souvent demandé aux patients de prendre les BZD le soir, ce qui suggère qu'ils tiennent bien compte des effets de somnolence liés à l'utilisation de ces produits. Mais avec l'utilisation des BZD à demi-vie longue notamment le Prazépam (LYSANXIA®) et le clorazépate dipotassique (TRANXENE®) avec respectivement 36 % et 20,66 % des prescriptions, des effets secondaires peuvent apparaître. C'est ainsi que nous avons noté chez 21 % des patients, des cas d'effets secondaires à types de somnolence et de paresse au réveil pouvant entraîner des chutes surtout chez les personnes âgées avec des risques de fractures.

Le respect de quelques règles de prescription doit permettre d'éviter une utilisation abusive et de minimiser les effets secondaires ; en effet, le plan même de la thérapie (posologie, durée et arrêt du traitement) devrait être discuté avec le patient et son effet contrôle périodiquement, compte tenu des phénomènes de tolérance et de dépendance physique qui pourraient survenir lors d'administration régulière de benzodiazépine pendant des semaines ou des mois.

Il ne faut pas oublier le rôle important du pharmacien qui, sans interférer sur la prescription médicale, doit éclairer le patient, doit s'assurer que les informations médicales accompagnant la prescription ont été bien délivrées. Le pharmacien a le devoir aussi de différer la délivrance d'une prescription douteuse, en prenant contact avec le prescripteur pour un complément d'informations.

La thérapie au moyen d'une benzodiazépine ne doit pas seulement débuter et se poursuivre selon les critères médicaux stricts, elle doit encore s'achever dans les meilleures conditions. Un traitement de quatre semaines ou davantage ne doit pas, en

effet, cesser brusquement, mais progressivement (diminution de doses par paliers successifs, intervalles prolongés entre les prises) ; il faut en même temps s'efforcer de distinguer les véritables symptômes de sevrage des troubles pathologiques initiaux qui pourraient réapparaître.

Il faut bien orienter le patient sur les effets indésirables provoqués surtout au début du traitement. La prescription de benzodiazépine à des sujets comportant un risque accru de dépendance physique et psychique (alcooliques, toxicomanes) doit se faire avec une grande réserve ; d'où la nécessité d'un interrogatoire minutieux et profond.

Enfin, il faut encourager les prescripteurs à l'utilisation d'un papier à entête pré-imprimée, ce qui permettrait d'éviter les prescriptions falsifiées et faciliterait le contrôle de la régularité technique de l'ordonnance par le pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

ANSSEAU M.-
Les benzodiazépines
Revue Médicale de Liège, 1996 ; 51, 1 :70-77.
ARCHINARD M., BALANT L.P.-
Prescrire les benzodiazépines : de l'ambiguïté au désarroi.
*Cahiers Psychiatriques,*1996 ; 21 : 251-264.
ASSISES DE SAINT-LOUIS.-
Programme de développement communal, 1998-2008.
*Novembre,*1998.
BAYLE F.J.-
Comment prescrire les médicaments de l'anxiété ?
L'Encéphale, 1998 ; 24 (3) : 272-279.
BENDAOUD Y.-
Epilepsie et benzodiazépines.
Thèse Pharmacie, Dakar, 1990 ; n°14.
BLANCHARD J.C., BOIREAU A., JULOU L.-
Brain receptors and Zopiclone.

Pharmacology, 1983 ; 27 (supp.2) : 59-69.

BOULANGER J.P.-
Mécanisme d'action des benzodiazépines : Données biologiques nouvelles.
Nouv. Press. Méd., 1979 ; 8 (31) : 2513-2518.

BOURIN M.-
Pharmacologie générale et pratique.
2 ème Edition Ellipses, Paris, 1994 : 160 p.

BOURIN M.-
In Les benzodiazépines : de la pharmacocinétique à la dépendance.
Collection « Les Grands Médicaments », 1989 : 160p.

BOURIN M., LECALIER A.-
In Les BZD : base pharmacocinétique de la prescription des BZD.
Collection « Les Grands Médicaments », 1981 : 115p.

BREASTRUP C., SQUIRES R.F.-
Specific BZD receptors in rat brain characterized by high affinity ^{3}H-diazepam binding.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1977; 74 : 3804-3809.

CHAOUL M.-
Sommeil et Benzodiazépines
Thèse Pharmacie, Dakar, 1990, n°15

DEHEN H., DORDAIN G.-
In Neuropharmacologie clinique.
Doins Editeurs, Paris, 1989 : 5-7.

DICTIONNAIRE VIDAL.-
In *Edition Vidal*, 2000, 76ème édition.

DUVAL D.-
Atlas de poche de Pharmacologie
2 ème édition Flammarion, Paris, 1998 : 376 p.

ESSALHI A.-
Contribution à l'étude de la pharmacocinétique des benzodiazépines : intérêt dans le traitement des insomnies de la personne âgée.
Thèse Pharmacie, Dakar, 1989 ; n°26.

ESSAM C.P.E.-
Place des tranquillisants non benzodiazépiniques dans le traitement des insomnies chez les personnes âgées.
Thèse Pharmacie, Dakar, 1991 ; n°40.

FUXE R., AGUATI L.F. et al.-
The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepins on central catecholamine nervous.
Advanc. Biochem. Psychopharmaco., 1996 ; 14 : 45-61.
GIRUDD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.-
In Pharmacologie clinique : base de la thérapeutique.
2 ème Edition : Expansion Scientifique Française, Paris, 1988 : 1234-48.
GORWOOD P., FELINE A., BOURGEOIS M.-
Prescription des benzodiazépines.
Confrontations Psychiatriques, 1995 ; 36 : 335-362.
HAEFELY W.-
Anxiolytiques – sédatifs – hypnotiques.
In Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
2 ème édition Frison-Roche, Paris, 1992 ; 24 : 337-353.
HAEFELY W., KULCSAR A., MOHLER M. et al.-
Possible involvement of GABA in the central action of BZD.
Advanc. Biochem. Psychopharmaco.
Raven Press., New York, 1975; 14 : 131-151.
HAMON M.-
Où on est à la recherche de ligands endogènes des récepteurs des BZD.
L'Encéphale, 1983; 9 : 131-142.
KANTO J., ILSALO E., LEHTINEN V., SALMINEN J.-
The concentration of diazepam and its metabolits in the plasma after an acute and chronic administration.
Psychopharmacologia, 1974; 36 : 123-131.
KATZUNG G.B.-
In Pharmacologie fondamentale et clinique.
Edition Piccin, Italie, 1996 : 381-398.
LANDRY Y., GIES J.P.-
In Pharmacologie moléculaire : mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments.
MEDSI/MC GRAW-HILL, 1990 : 184-187.
MARK J.-
In : Les benzodiazépines : usage légitime, usage excessif et mésusages, abus.
2 ème édition Roche, Paris, 1986 : 171p.

MOHLER M., OKADA T.-
Biochemical identification of the site of action BZD in human brain by ^{3}H-diazepam binding.
Life Science, 1978; 22 : 985-996.
MOHLER H., OKADA T.-
BZD receptors : demonstration in the central nervous system.
Science, 1997 ; 199 : 849-851.
MOULIN M.-
Abrégé de Pharmacologie.
Edition Masson, Paris, 1998 : 535-542.
PATH V.D.-
The dangers of diazepam, a street drug.
New Engl. J. Med., 1974; 290 : 807-808.
PHILLIS J., MICHEL L.-
Les benzodiazépines : aspects pharmacodynamiques.
J. Pharma Belg., 1985; 40 : 135-154.
PIERI F., KIRKIACHARION S.-
In : Pharmacologie et thérapeutique.
Ellipses, Paris, 1992 ; 26-34.
POLE P., MOHLER, HAEFELY W.-
The effect of diazepam on spinal cord activities, possible site and mechanism of action.
Schmied. Berg. Arh. Pharmacol., 1974; 284 : 319-327.
REMENTERIA J.L., BHATT K.-
With drawal symptoms in neonates from intra-uterine exposure to diazepam.
The Journ. Pediatr., 1977; 90 (1) : 123-126.
SQUIRES R., BREASTRUP C.-
BZD receptors in rat brain.
Nature, 1977; 266 : 732-734.
STEIN L., WISE C.D.-
BZD behavioural and neurochemical mechanisms.
Am. J. Psychiatr., 1977; 534 : 665-669.
SY M.A.-
Contribution à l'utilisation rationnelle des médicaments : la prescription médicale dans la région de Saint-Louis.
Thèse de Pharmacie, Dakar*,* 1994, n° 35.

TANDIAN A.T.-
La prescription médicale : Analyse de la rédaction et du coût de l'ordonnance dans la région de Saint-Louis.
Thèse de Pharmacie, Dakar*,* 1993, n° 28.
TUCHMANN, DUPLESSIS H.-
Influence des BZD sur la descendance.
Rev. Méd., 1976 ; 17 : 2013-2023.
YOUNG W.S., KUHAR M.J.-
Autoradiography localization of BZD receptors in the brain of human and animals.
Nature, 1979; 280 : 393-394.

ANNEXES

QUESTIONNAIRE

1° - Sexe

Masculin □ Féminin □	Age en année…….. Localité……. Profession

2° - Niveau d'étude

- primaire □ - secondaire □ - universitaire □ - non scolarisé □

3° - Prescripteurs

- Médecin généraliste □ - Spécialiste □ (préciser de quoi)……. - Infirmiers □ - Sage-femmes □ - Autres (à préciser) □…….

4° - Noms spécialité ou de génériques (avec éventuellement la forme pharmaceutique et le

dosage pour les benzodiazépines) de tous les médicaments figurant sur l'ordonnance.

……

……

5° - Posologie de la benzodiazépine……..

6° - a) Connaissez-vous la raison pour laquelle la benzodiazépine vous a-t-elle été prescrite ?

- OUI □

- NON □

b) Si Oui, précisez-la……

7° - a) L'heure de prise vous a-t-elle été précisée sur l'ordonnance ?

- OUI □ préciser le moment ou l'heure……..

- NON □

b) Si Non, vous a-t-on dit verbalement quand est-ce qu'il fallait prendre les médicaments ?

- OUI □

- NON □

8° - Durée d'utilisation de la ou des benzodiazépines en année et/ou mois si nécessaire……...

……

9° - Principaux effets secondaires……

……

10° - Utilisez-vous les benzodiazépines parce que vous :

- êtes toujours malades…… □

- ne pouvez plus vous en passer…….. □

- êtes toujours malades et ne pouvez plus vous en passez…….. □

- autres raisons à préciser…… □

11° - Quel est votre degré de satisfaction ?:

- tout à fait satisfait…… □

- très satisfait…… □

- assez satisfait…… □

- pas assez satisfait…… □

- pas satisfait……. □

- pas du tout satisfait…… □

12° - a) Prenez-vous les médicaments (benzodiazépines) de manière régulière ?:

- OUI □

- NON □

b) Si Non, b1) Quel était le motif de rupture ?

b2) Quelle a été la durée de cette rupture ?

- de 1 jour ……. □

- de plus d'un à 5 jours ……. □

- de plus de 5 à 10 jours…….□

- de plus de 10 jours……□ (à préciser)…….

13° - Sur le plan financier, trouvez-vous le prix des benzodiazépines :

- tout à fait accessible…… □

- très accessible…… □

- assez accessible…… □

- pas assez accessible…… □

- pas accessible…… □

- pas du tout accessible…… □

14° - Sur le géographique, le lieu d'achat des benzodiazépines vous paraît-il :

- tout à fait accessible…… □

- très accessible…… □

- assez accessible…… □

- pas assez accessible…… □

- pas accessible…… □

- pas du tout accessible…… □

15° - a) Avez-vous des suggestions à faire par rapport à ces médicaments ?:

- OUI □

- NON □

b) Si Oui, faites-les dans le cadre suivant :

Suggestions des patients

Je vous remercie pour votre totale disponibilité